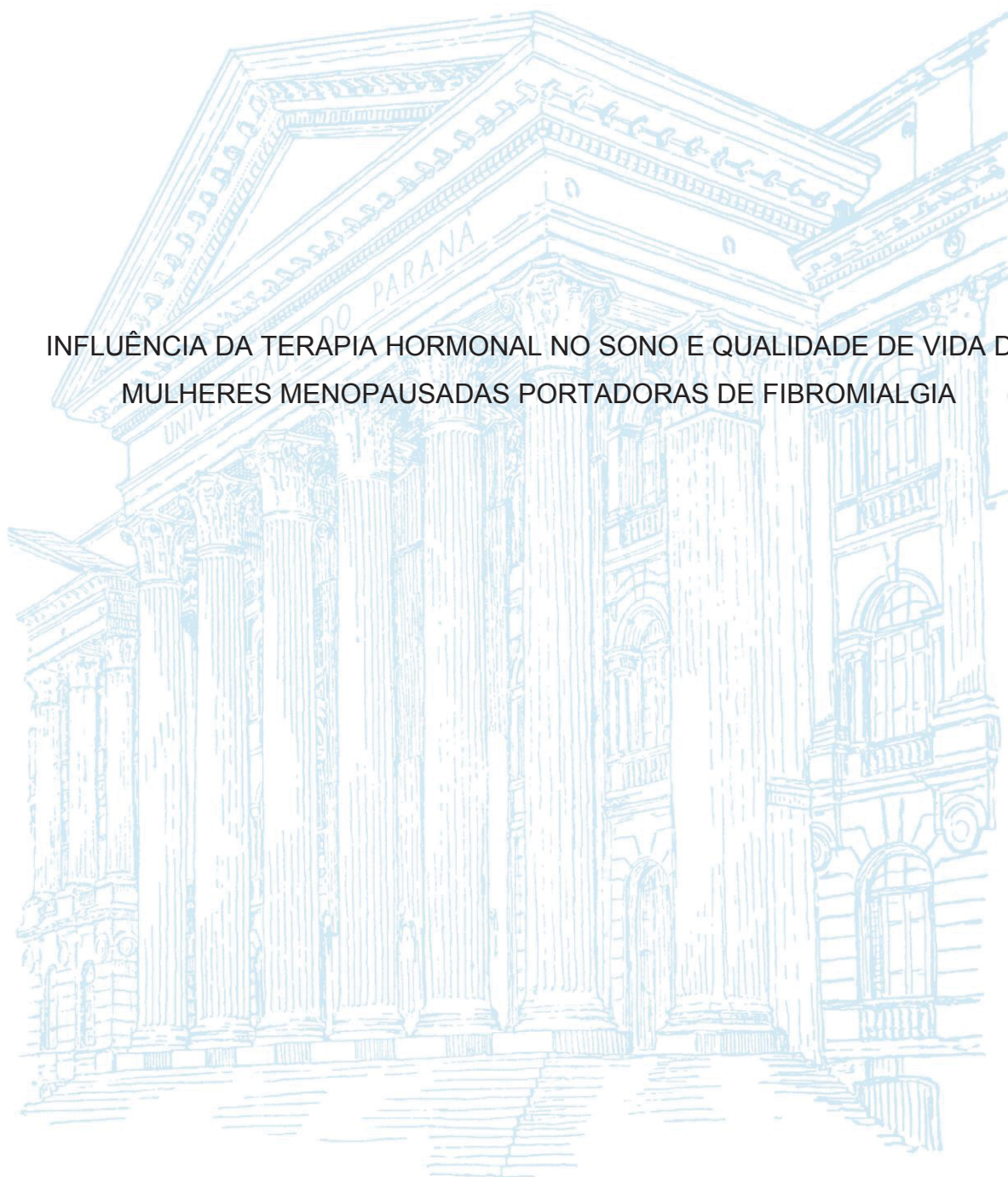


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS

INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO SONO E QUALIDADE DE VIDA DE  
MULHERES MENOPAUSADAS PORTADORAS DE FIBROMIALGIA



CURITIBA

2020

REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS

INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO SONO E QUALIDADE DE VIDA DE  
MULHERES MENOPAUSADAS PORTADORAS DE FIBROMIALGIA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara  
Coordenador: Prof. Dr. Jaime Kulak Júnior

CURITIBA

2020

D541 Dias, Rejane Camila Alvarenga

Influência da terapia hormonal no sono e qualidade de vida de mulheres menopausadas portadoras de fibromialgia [recurso eletrônico] / Rejane Camila Alvarenga Dias – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara

1. Fibromialgia. 2. Menopausa. 3. Transtornos do sono-vigília. 4. Terapia de reposição hormonal. 5. Qualidade de vida. I. Nisihara, Renato Mitsunori. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WK 190



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCGINECOLOGIA E  
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

### TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS intitulada: **INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO SONO E QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES MENOPAUSADAS PORTADORAS DE FIBROMIALGIA**, sob orientação do Prof. Dr. RENATO MITSUNORI NISHIHARA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Julho de 2020.

RENATO MITSUNORI NISHIHARA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

PEDRO MING AZEVEDO

Avaliador Externo (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ)

JAIME KULAK JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Ao meu marido Elmo, pelo incentivo e apoio, e às minhas filhas, Isadora e Laila, que  
trazem alegria ao nosso dia-a-dia.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, pelo dom da vida e inteligência e aos meus pais, pela oportunidade e pelo exemplo.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Professor Renato Mitsunori Nisihara, pelo acolhimento, comprometimento, dedicação, incentivo e todos os ensinamentos, contribuiu inequivocamente para o sucesso desse projeto e meu crescimento profissional e acadêmico.

Ao Professor Jaime Kulak Júnior, por sua solicitude e ajuda nas definições iniciais desse projeto e ao querido mestre Professor Almir Antônio Urbanetz (*in memoriam*), pelo apoio e incentivo.

Ao Professor Pedro Ming Azevedo, pela paciência, pelos conhecimentos e ajuda no desenvolvimento desse projeto. Ao Professor Eduardo Paiva, pelo espaço em seu ambulatório, pela dedicação e todos os seus ensinamentos. Foi fundamental no desenvolvimento de todo o trabalho. A querida Professora Thelma Laroka Skare, que me abriu as portas do Serviço de Reumatologia do Hospital Evangélico, para o desenvolvimento do trabalho lá.

A acadêmica Eloise Haydée, por toda a ajuda, e amizade. Trouxe leveza e alegria em momentos difíceis. A Professora e colega Kadija Rahal Chrisóstomo, por seu apoio nos momentos finais desse projeto.

Um agradecimento especial a equipe da Besins-Healthcare que gentilmente doou as medicações para o desenvolvimento desse projeto, em especial a Dr<sup>a</sup> Isis Pires (gerente médica) e a representante Karla Melo, que intermediou todo o processo e permitiu que isso fosse possível.

A todas as pacientes que participaram da pesquisa e a toda equipe Médica e de Enfermagem dos Ambulatórios de Reumatologia e Climatério dos hospitais envolvidos, e a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento desse estudo, o meu muito obrigada.

## RESUMO

Fibromialgia (FM) é conhecida por determinar um quadro debilitante de dor crônica e generalizada, associada à fadiga, distúrbios do sono, transtornos cognitivos e depressão. Estudos de neuroimagem tem evidenciado uma hiperconectividade do córtex insular com a rede modo padrão em pacientes portadoras de FM, característica chamada atualmente de sensibilização central. Acomete principalmente mulheres de meia idade e estudos associaram agravamento ou até mesmo o aparecimento da FM com o início da menopausa. Esse estudo tem por objetivo avaliar qual a influência da menopausa e da terapia hormonal (TH) no impacto da FM, na qualidade subjetiva de sono e qualidade de vida da menopausa de mulheres menopausadas com FM, e suas possíveis interrelações. No período de setembro 2018 a janeiro de 2020, foram pesquisadas 69 mulheres menopausadas, com idade entre 40 e 60 anos, apresentando sintomas relacionados a menopausa. Dessas, 35 mulheres tinham diagnóstico de FM (GFM), e 34 mulheres não, e formaram o grupo comparação (GC). As pacientes foram recrutadas nos ambulatórios de FM e climatério do Hospital de Clínicas – HC/UFPR e no ambulatório de FM do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie – HUEM/PR. Inicialmente, as participantes foram avaliadas através de questionários para verificação da qualidade de vida (UQOL: Índice de qualidade de vida de Utian) e da qualidade de sono (PSQI: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh). O grupo FM ainda foi submetido aos critérios diagnósticos da FM- Escala de gravidade da FM (EGF – CAR 2016) e o questionário de impacto da FM (FIQ-R). Posteriormente, foram submetidas ao tratamento proposto, terapia hormonal (TH), na forma de estradiol transdérmico, 0,6 mg/g, 2 pufes/dia, e as que possuíam útero também utilizaram progesterona natural micronizada (100mg, via oral, diariamente) pelo período de 12 semanas. Após esse período todas as mulheres foram reavaliadas através dos mesmos instrumentos da avaliação inicial. Das pacientes com FM, 32 (91%) completaram o estudo, e do grupo saudável, 28 (80%). Nos índices comuns aos 2 grupos, (PSQI e UQOL) observou-se melhora significativa em ambos, mas melhor qualidade de sono no grupo comparação após o tratamento (GFM: delta/PSQI:  $-2,21 \pm 4,41$ ;  $P: 0,0078$ ; GC: Delta/PSQI:  $-5,5 \pm 4,8$ ;  $P < 0,0001$ ). Os índices exclusivos das pacientes com FM mostraram uma melhora significativa com a TH. No FIQ-R a mediana diminuiu de 77,1 para 53,3 (Delta:  $-14,05$  ( $-34,4$  a  $-0,055$ )  $P = 0,0001$ ), o que corresponde a uma melhora de 30%, determinando uma melhora clínica importante. Na EGF a média de 19,1 caiu para 12,1 (Delta:  $-6,93 \pm 5,09$ ;  $P < 0,0001$ ), o que caracteriza uma melhora importante na sensibilização central. Correlacionando-se as variáveis, observou-se correlação moderada do PSQI com EGF e FIQ-R ( $r = 0,53$  e  $r = 0,57$  respectivamente), mas não se observou correlação entre qualidade do sono e qualidade de vida nos dois grupos. A intensidade dos fogachos melhorou significativamente em ambos os grupos e tal melhora não se associou com melhores índices de PSQI em ambos os grupos. Conclui-se, portanto, que a TH teve um impacto positivo na qualidade de sono e de vida em ambos os grupos e principalmente na sensibilização central e melhora clínica em FM, avaliados pela EGF e FIQ-R. A melhor qualidade de sono proporcionada pela TH foi correlacionada com menores índices de gravidade da FM.

Palavras-chave: Fibromialgia. Menopausa. Transtornos do Sono-Vigília. Terapia de reposição Hormonal. Qualidade de vida.



## ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is known to determine a debilitating picture of chronic and generalized pain associated with fatigue, sleep disorders, cognitive disorders and depression. Neuroimage studies on FM have suggested a hiperconnectivity of insula cortex with default mode network (DMN), what is currently called central sensitization, characteristic of FM. It mainly affects middle-aged women and studies have associated worsening or even the onset of FM with the onset of menopause. This study aims to evaluate the influence of menopause and hormone therapy (HT) on FM impact, subjective sleep quality and menopause quality of life of postmenopausal women with FM, and their possible interrelationships. From September 2018 to January 2020, 69 postmenopausal women, aged between 40 and 60 years, with symptoms related to menopause were analysed in the study. Of these, 35 women were diagnosed with FM (FMG), and 35 women were selected for the comparison group (CG). The patients with FM were recruited from the FM and climacteric outpatient clinics of the Hospital de Clínicas - HC/UFPR and in the FM outpatient clinic of the Mackenzie Evangelical University Hospital - HUEM/PR. Initially, both groups were evaluated through questionnaires to assess quality of life (UQOL: Utian quality of life index) and subjective sleep quality index (PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index). The FM group also answered the FM Severity Scale (FMSS – ACR 2016) and the FM impact questionnaire (FIQ-R). Subsequently, all of them started HT with the use of transdermal estradiol, 0.6 mg/g and those with uterus also used micronized natural progesterone (100mg, orally, daily). All women were reevaluated with the same questionnaires after 12 weeks of treatment. Among FM patients, 32 (91%) completed the study, and of the healthy group, 28 (80%). The indexes common to the both groups (PSQI and UQOL) there was improvement in both, but better sleep quality in the comparison group after treatment (GFM: delta/PSQI:  $-2,21 \pm 4,41$ /P:0,0078; GC: delta/PSQI:  $-5,5 \pm 4,8$ ;  $P < 0,0001$ ). The exclusive indexes of FM patients showed a significant improvement with HT. The median of FIQ-R decreased from 77.1 to 53.3 (Delta:  $-14,05$  ( $-34,4$  a  $-0,055$ )  $P=0,0001$ ) and FMSS, initial mean from 19.1 to 12.1 (Delta:  $-6,93 \pm 5,09$ ;  $P < 0,0001$ ). Correlating the variables, a moderate correlation of PSQI with FMSS and FIQ-R ( $r=0.53$  and  $r=0.57$ , respectively), was observed, but there was no correlation between sleep quality and quality of life in FMG patients. There was also a weak correlation between the PSQI and UQOL in the HCG ( $r=0.37$ ). The intensity of the hot flashes improved significantly in both groups and this improvement is not associated with better PSQI indices in both groups. The HT had a positive impact on sleep and life quality in both groups and mainly on central sensitization and clinical improvement in FM symptoms, assessed by the FMSS and FIQ-R indexes. The improved sleep quality provided by HT was correlated with lower FM severity indexes.

Key words: Fibromyalgia. Menopause. Sleep wake disorders. Hormone replacement therapy. Quality of life.

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – FOGACHOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO/ GFM.....	44
GRÁFICO 2 - RESSECAMENTO VAGINAL ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO .....	44

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ESTÁGIOS DA VIDA REPRODUTIVA DA MULHER .....	23
TABELA 2 - CAUSAS DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO .....	41
TABELA 3 - DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS – AVALIAÇÃO INICIAL .....	42
TABELA 4 – MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELAS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS .....	43
TABELA 5 - ESCORE DOS PARÂMETROS AVALIADOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO ....	45
TABELA 6 - CORRELAÇÃO DO DELTA DA QUALIDADE DE SONO COM O DELTA DOS OUTROS ESCORES PESQUISADOS: .....	46

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE FLUXO.....	40
-----------------------------------	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	- Apneia obstrutiva do sono
AR	- Artrite reumatoide
CAR	- Colégio Americano de Reumatologia
EGF	- Escala de Gravidade da Fibromialgia
FIQ	- <i>Fibromyalgia impact questionnaire</i>
FIQ-R	- <i>Fibromyalgia impact questionnaire – revised</i>
FM	- Fibromialgia
FSH	- Hormônio folículo estimulante
HAM	- Hormônio anti-mulleriano
HC	- Hospital de clínicas
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
NREM	- <i>Non rapid eye moviment</i>
OMS	- Organização mundial de saúde
PSG	- Polissonografia
PSQI	- Índice de qualidade de sono de Pittsburgh
SGM	- Síndrome geniturinária da menopausa
SVM	- Sintomas vasomotores
STRAW-	<i>Stages of reproductive age workshop</i>
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TH	- Terapia hormonal
UQOL	- Escala de qualidade de vida de Utian

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1 JUSTIFICATIVA	17
1.1.1 Objetivo Geral:	17
1.1.2 Objetivos específicos:	17
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>19</b>
2.1 FIBROMIALGIA	19
2.2 MENOPAUSA:	21
2.3 MENOPAUSA E DISTÚRBIOS DO SONO	24
2.4 FIBROMIALGIA E DISTÚRBIOS DO SONO	25
2.5 FIBROMIALGIA E MENOPAUSA	27
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS:</b>	<b>31</b>
3.1 ASPECTOS ÉTICOS:	31
3.2 CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA:	31
3.2.1 Critérios de Inclusão:	32
3.2.2 Critérios de Exclusão:	32
3.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO:	32
3.3.1 Protocolo de Tratamento:	34
3.4 INSTRUMENTOS DE PESQUISA:	35
3.4.1 EGF – Escala de Gravidade da FM - Critérios diagnóstico da FM – CAR/2016:	35
3.4.2 FIQ-R – <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire - Revised</i> :	35
3.4.3 UQOL - <i>Utian Quality of Life Questionnaire</i> :	36
3.4.4 PSQI – <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> :	37
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
<b>4. RESULTADOS:</b>	<b>40</b>
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA:	40
4.1.1 Dados clínicos e sociodemográficos:	41
4.2 ANÁLISE ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO	44
4.3 ESTUDOS DE CORRELAÇÃO:	46
<b>5. DISCUSSÃO:</b>	<b>48</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICE 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS:</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE 2 - FOLDER HIGIENE DO SONO:</b>	<b>64</b>

<b>APÊNDICE 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO FM.....</b>	<b>67</b>
<b>APÊNDICE 4 – TCLE GRUPO 2 .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 1 - PARECERES DO CEP-HC/UFPR E HUEM:.....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO 2 – REGISTRO PLATAFORMA REBEC (REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS).....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA – REVISADO (FIQ-R).....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO 4 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA FM - COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA – CAR 2016. ....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DE UTIAN – UQOL .....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO 6 – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI).....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO 7 – ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>97</b>

## INTRODUÇÃO



## 1. INTRODUÇÃO

Conhecida por ser responsável por um quadro debilitante de dor crônica e generalizada, associada a fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva e depressão, a fibromialgia (FM) permanece como condição de fisiopatologia ainda a ser bem definida, e seus portadores ainda são estigmatizados pela presença de uma condição invisível e contestável (ARMENTOR, 2017). Bastante prevalente, estima-se que acometa cerca de 2 a 8% da população geral (CLAUW, 2014), com variações que dependem do critério diagnóstico utilizado. No Brasil, estima-se que essa prevalência seja de 2,5 a 4% (ASSUMPÇÃO et al., 2009) atingindo sempre mais mulheres do que homens (JONES et al., 2015). Os distúrbios do sono estão presentes em 90% das mulheres com FM e estes estabelecem uma relação recíproca com a dor, de forma que quanto pior a qualidade do sono da paciente, maior a intensidade da dor ou maior a dificuldade em inibir a dor em FM (WU et al., 2017; PAUL-SAVOIE et al., 2012).

A FM pode se desenvolver em qualquer idade, inclusive na infância, mas é conhecida como sendo uma doença que atinge principalmente mulheres de meia idade (BENNETT et al., 2014). Estudos tentam relacionar o aparecimento da doença com eventos específicos da vida reprodutiva da mulher, tais como o ciclo menstrual, a gestação e a menopausa, e observam que alguns desses fenômenos tem uma influência se não no aparecimento, mas no agravamento dos sintomas da FM (PAMUK; ÇAKIR, 2005). Mesmo antes do aparecimento dos critérios diagnósticos da FM em 1990, alguns autores já demonstravam a relação da FM com a menopausa. Waxmann (1986) descreveu a menopausa como fator central na promoção de estresse, por determinar distúrbios cognitivos e distúrbios do sono, levando a FM. Observou que em mais de 60% das pacientes que estudou, a menopausa antecedeu o diagnóstico da FM, fato também observado por Pamuk (2009), mas numa proporção menor. MARTINEZ (2013) também observou que as pacientes com FM apresentavam maior incidência de menopausa precoce, além de maior incidência de dismenorria (MARTÍNEZ-JAUAND et al., 2013).

Mulheres menopausadas também apresentam distúrbios do sono, em uma proporção significativa (40 a 56%) e esses distúrbios são responsáveis por impactar fortemente a qualidade de vida, o humor e saúde física dessas mulheres, principalmente quando são intensos (BAKER, FIONA C; DE ZAMBOTTI, 2018).

Pode-se esperar, portanto, que as mulheres portadoras de FM sofreriam os impactos do déficit estrogênico, característicos dessa fase, com piora dos sintomas da FM.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Alguns autores descrevem que a menopausa pode ser um fator agravante ou até desencadeante da FM, entretanto, não está estabelecido qual seria o mecanismo. Os distúrbios do sono são comuns às duas condições, menopausa e FM, e sabe-se que o sono estabelece um ciclo vicioso com a dor, que quanto pior o sono, maior a intensidade da dor e quanto maior a dor, pior a qualidade do sono (SMITH et al., 2007). Na literatura médica, ainda é controversa a utilização da terapia hormonal (TH) em pacientes com FM e como tal medicação influenciaria na qualidade de sono e de vida e nos sintomas da FM nesse grupo de pacientes. Não existem estudos brasileiros sobre o tema.

### 1.1.1 Objetivo Geral:

Avaliar o impacto da TH na qualidade subjetiva do sono, na qualidade de vida e nos sintomas da FM em mulheres menopausadas

### 1.1.2 Objetivos específicos:

1 – Comparar mulheres menopausadas com e sem FM, quanto aos índices de qualidade de vida e qualidade subjetiva do sono e avaliar o impacto da FM antes do tratamento com TH

2 – Avaliar os efeitos da TH após 3 meses de tratamento, através da análise dos mesmos instrumentos da avaliação inicial;

3 – Investigar a correlação entre a qualidade do sono e os escores que avaliam o impacto da FM e a qualidade de vida.

4 – Avaliar se há correlação entre os sintomas vasomotores com a qualidade de sono e qualidade de vida das pacientes.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Algumas mulheres podem vir a apresentar um déficit importante na sua qualidade de vida com a chegada da menopausa. Dentre os sintomas que podem surgir, se destacam os fogachos, as alterações do humor, dores articulares e musculares, os distúrbios do sono e a diminuição da libido. Alguns desses sintomas são comuns à FM e à menopausa e estudos tentam relacionar a síndrome climatérica à FM (BLÜMEL et al., 2012). Outros destacam que a menopausa pode desencadear a síndrome ou pode piorar os sintomas já existentes, daí a necessidade de estudos prospectivos para avaliação dos efeitos da TH em casos selecionados.

### 2.1 FIBROMIALGIA

A primeira definição da FM como síndrome e que mais se assemelha a atual, surgiu pela primeira vez em 1976, por H. Smythe e Moldofsky. Eles a descreveram como uma síndrome de dor generalizada, acompanhada de fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, estresse emocional e múltiplos pontos dolorosos (*tender points*). Eles também estabeleceram um conjunto de critérios para o diagnóstico, melhor definindo a síndrome e assim facilitando e padronizando critérios para o diagnóstico e para pesquisa (INANICI; YUNUS, 2004). Muitas das características descritas e a localização dos “tender points”, foram por muito tempo utilizados, e hoje algumas das características estão presentes nos critérios diagnósticos atuais.

Posteriormente, em 1990, em um estudo multicêntrico do Colégio Americano de Reumatologia (CAR), encabeçado por Wolfe, Smythe e colaboradores, foram estabelecidos os critérios diagnósticos da FM (WOLFE et al., 1990), contribuindo com a uniformização do diagnóstico da síndrome, e impactando a pesquisa em FM no mundo.

Importante observar que nesse meio tempo, houveram mudanças quanto aos critérios utilizados para o diagnóstico da FM. Apesar dos avanços, surgiram muitas críticas aos critérios de 90, ao longo dos anos, entre elas a valorização excessiva da dor difusa em detrimento de sintomas importantes (ex. fadiga, distúrbios do sono e rigidez matinal) e a necessidade de um especialista ou de um profissional treinado em examinar e reconhecer os pontos dolorosos (*tender points*). Com base nisso, Wolfe e colaboradores (2010), revisaram os critérios de 1990, trazendo mudanças

importantes, principalmente em dois aspectos: primeiro, operacionalizou a mensuração da dor crônica generalizada, e segundo, e mais fundamental, eles eliminaram a exigência do exame físico para contagem dos “tender points” em favor de uma avaliação da intensidade de fadiga, cansaço ao despertar, sintomas cognitivos e sintomas somáticos em geral (HEYMANN et al., 2017). Até porque a contagem de *tender points* não dependia apenas da diminuição intrínseca dos limiares dolorosos, mas também da dor autorreferida pelo paciente e principalmente da performance e interpretação do médico que examina a paciente. Gracely et al. (2003) observaram em seu estudo que a contagem de *tender points* é muito correlacionada com os sintomas do paciente, mas a medida dolorimétrica do limiar da dor, que deveria ser considerado uma medida semi-objetiva dos limiares dolorosos, não é. Ele considerou a contagem de tender points uma combinação inespecífica de sensibilidade e estresse.

Esses critérios ainda sofreram modificações, até que em 2016, após análise de diversos estudos que o avaliaram com a finalidade de validação e atualização, foram combinadas as características dos critérios 2010/2011 num conjunto único, com modificações claras aos critérios e as definições de como ele deve ser utilizado (WOLFE et al., 2016).

Ele é formado pelo índice de dor generalizada (IDG) e pela escala de gravidade de sintomas (EGS). No IDG se descreve o número de regiões do corpo em que o paciente teve dor na última semana. Divide-se o corpo por regiões e pela lateralidade, se direita ou esquerda. Portanto, região superior esquerda e direita (mandíbula, cintura escapular, braços e antebraço), região inferior esquerda e direita (quadril, coxa e perna) e região axial (pescoço, região dorsal, região lombar, tórax e abdome). Cada local apontado conta um ponto, com exceção da mandíbula, tórax e abdome. O total varia de 0 a 19.

Dor generalizada deve ser definida como dor em pelo menos 4 das 5 regiões, com exceção da mandíbula, tórax e abdome.

A EGS gradua os sintomas fadiga, sono não reparador, e sintomas cognitivos em: ausentes (0), leves (1), moderados (2) e intensos (3), e cefaleia, dor ou cólica em abdome inferior e depressão, como ausentes ou presentes. Aqui a pontuação acontece de acordo com a gravidade, e o escore varia de 0 a 12.

Os sintomas devem estar presentes pelo período de 3 meses.

As dois escores somados dão origem a escala de gravidade da fibromialgia (EGF). Pacientes que apresentam  $EGF \geq 12$  satisfazem os critérios diagnósticos da FM. Para aqueles que receberam um diagnóstico prévio de FM, um escore subsequente  $< 12$  pode ser utilizado como uma medida de melhoria ou do estado atual da doença. A EGF também pode servir como medida do nível de sintomas tipo fibromialgia ou *fibromyalginess*, ou seja, para avaliação da chamada sensibilização central característica da FM quando se avaliam outras doenças. (BASU et al. 2018).

O diagnóstico da FM é válido a despeito de outros diagnósticos e não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes.

No presente estudo, os Critérios diagnósticos da FM de 2016 serão utilizados para confirmação diagnóstica e também para avaliação dos efeitos do tratamento.

Nesse meio tempo, a compreensão da FM tem mudado de uma patologia predominantemente musculoesquelética e periférica para um estado de dor central, uma amplificação inadequada da dor através de uma variedade de mecanismos diferentes.

Estudos realizados por técnicas avançadas de neuroimagem tem se mostrado muito importantes ao delinear as características neurobiológicas de sensibilização central típicas da FM. Esses estudos demonstram uma hiper conectividade do córtex insular com a rede modo padrão, que pode ser um marcador biológico chave da presença e gravidade dos sintomas relacionados a FM (HSIAO et al. 2017).

Os critérios diagnósticos de 2016 tem se mostrado uma ferramenta importante em evidenciar a presença dessa sensibilização central característica da FM inclusive em outras doenças crônicas tais como artrite reumatoide (AR). Também têm sido utilizados como ferramenta para avaliação da eficácia farmacológica de drogas utilizadas no tratamento da FM (pregabalina) (BASU et al., 2018)

Os critérios diagnósticos da FM serão utilizados nesse estudo para confirmação diagnóstica e para avaliar o efeito da TH na sensibilização central em FM.

## 2.2 MENOPAUSA:

O termo menopausa denota a cessação permanente das menstruações, resultante da diminuição da secreção ovariana de estrogênios e progesterona, e

representa o fim da vida reprodutiva da mulher. Inicialmente os ciclos menstruais se tornam irregulares, e há um aumento na secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) hipofisário, em resposta ao decréscimo nas concentrações dos hormônios ovarianos. Conforme a transição menopausal progride, os ciclos menstruais diminuem e se espaçam, até pararem por completo. A menopausa natural é confirmada depois de 12 meses de amenorreia, não associada com outras patologias ou ela pode ser induzida por cirurgia, quimioterapia ou radioterapia (NELSON, 2008).

Muitas mulheres que se encontram nessa fase podem experimentar uma série de sintomas físicos ou psicológicos que variam muito de gravidade a intensidade, e que podem por vezes determinar um decréscimo de sua qualidade de vida, a ponto de demandar algum tipo de tratamento. Os sintomas mais comuns são os fogachos, associados ou não à sudorese noturna (sintomas vasomotores/SVM) e ressecamento vaginal, mas outros sintomas bastante comuns são distúrbios do sono, alterações do humor (depressão), alterações de memória e concentração, queixas somáticas, tais como dores musculares e articulares, disfunção sexual, incontinência urinária e consequentemente redução da qualidade de vida (GRACIA; FREEMAN, 2018).

Quando isso acontece, o médico assistente se vê diante do desafio de avaliar o risco e benefício de se iniciar a terapia hormonal (TH) para alívio desses sintomas, e melhora da qualidade de vida dessa mulher.

Segundo o FDA (*Food and Drugs administration*), são 4 as indicações para início da TH: sintomas vasomotores, prevenção de perda óssea, menopausa precoce (hipoestrogenismo prematuro, causado por hipogonadismo, cirurgia ou falência ovariana prematura) e sintomas geniturinários, e para algumas dessas indicações, o nível de evidência é excelente, baseado em boas e consistentes evidências científicas.

A avaliação da relação risco benefício para início da TH são as que se seguem:

- TH é o tratamento mais efetivo para alívio de SVM e SGM (síndrome geniturinária da menopausa) e tem se mostrado efetivo na prevenção de perda óssea e fraturas;
- Os riscos da TH diferem de mulher para mulher, e dependem do tipo, dose utilizado, tempo de uso, via de administração, tempo de início do tratamento e se a

progesterona é necessária. O tratamento deve ser individualizado usando a melhor evidência disponível para maximizar benefícios e minimizar riscos.


- Para mulheres com menos de 60 anos ou que se encontram dentro dos 10 anos de início da menopausa e que não apresentam nenhuma contraindicação, a relação risco-benefício é favorável para o tratamento se os sintomas determinam diminuição da qualidade de vida, principalmente para alívio de SVM, ou para aquelas com risco elevado de perda óssea ou fraturas.

Nesse estudo utiliza-se a classificação de STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW*) (HARLOW et al., 2012) (Tabela 1), para identificar mulheres na menopausa, e o grupo estudado são mulheres menopausadas em seu estágio inicial (+1a +1b e +1c), amenorreia de pelo menos 12 meses e no máximo 60 anos, seguindo as recomendações de *guidelines* internacionais para início da Terapia Hormonal (PINKERTON et al., 2017).

TABELA 1 - ESTÁGIOS DA VIDA REPRODUTIVA DA MULHER

Estágio	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1 b	+1c	+2
Terminologia	REPRODUTIVA				TRANSIÇÃO MENOPAUSAL			PÓS MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia		Inicial	Tardia	Inicial		Tardia	
					Peri menopausa					
Duração	Variável				Variável	1 -3 anos	2 anos (1+1)		3-6 anos	Vida útil restante
CRITÉRIOS PRINCIPAIS										
Ciclo menstrual	Variável a regular	Regul ar	Regular	Alterações súbitas no fluxo – alongame nto	Variações persistentes, >=7 dias, diferença nos intervalos dos ciclos consecutivo s	Intervalo de amenorr eia >= 60 dias				
CRITÉRIOS DE SUPORTE										
Endócrino FSH HAM Inibina B			Normal Baixo Baixo	Variável* Baixo Baixo	↑ Variável* Baixo Baixo	↑ >25U/L** Baixo Baixo	↑ Variável* Baixo Baixo		Estabiliza Muito baixo Muito baixo	
Contagem foliculos antrais			Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Muito baixa		Muito baixa	
CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS										
Sintomas						SVM (provável I)	SVM (provável)		Aumento sintomas e atrofia urogenital	

\* Dosagem no sangue no 2-5 dias do ciclo; \*\* Nível esperado aproximado, baseado em ensaios usando o padrão atual da hipófise; ↑ = Elevado

 ESTÁGIO DAS PACIENTES DO ESTUDO.  
FONTE: ADAPTADO DE HARLOW (2012)



### 2.3 MENOPAUSA E DISTÚRBIOS DO SONO

O sono é um importante determinante de saúde humana, e o sono saudável é crucial para um envelhecimento saudável. Segundo consenso das sociedades Americanas de Medicina do Sono e de Pesquisa do Sono, sono saudável é definido como aquele com duração adequada, boa qualidade, tempo e regularidade apropriados, e a ausência de distúrbios ou desordens do sono (PARUTHI et al., 2016).

Sono de má qualidade é uma condição comum em FM e menopausa, mas em diferentes proporções e esses distúrbios do sono estão associados a repercussões tanto a curto quanto a médio e longo prazos. A curto prazo pode levar a *déficits* de memória e atenção e diminuição da qualidade de vida. A longo prazo, as repercussões podem ser ainda mais sérias, com grande morbidade e até mortalidade pela associação com doenças cardiovasculares, diabetes, e obesidade, além de um aumento na incidência de depressão (GUIDOZZI, 2013; NOWAKOWSKI et al., 2018).

Durante a transição menopausal, 43 a 47% das mulheres irão apresentar algum tipo de distúrbio do sono. Isso é importante quando comparamos com a população em geral, que apresenta uma incidência de 15% (KRAVITZ et al., 1994). A explicação para a etiologia desses distúrbios ainda é meramente especulativa mas existe uma relação positiva com sintomas vasomotores, sintomas psicológicos e auto percepção de saúde (KRAVITZ et al., 2003). Além disso, um estudo analisou quais seriam os preditores de sono ruim antes do início da menopausa e encontrou que suores noturnos frequentes, sintomas depressivos, uso de medicamentos do sistema nervoso central, crises pessoais e não se sentir saudável seriam preditores de distúrbios do sono depois da menopausa (LAMPIO et al., 2016).

O *déficit* hormonal resultante da menopausa também é fator importante para o desenvolvimento de transtornos respiratórios do sono, tais como apneia obstrutiva do sono (AOS), principalmente se a menopausa foi precoce ou cirúrgica (PERGER et al., 2019).

Os estudos que analisaram as características objetivas do sono por polissonografia ou outros métodos durante a transição menopausal, são limitados em número de pacientes e número de noites avaliadas. Muitos deles são observacionais

e não controlam fortes fatores de confusão, como a presença de comorbidades, uso de medicações e presença de distúrbios do sono prévios. Consequentemente os resultados são inconsistentes e discordantes (BAKER; ZAMBOTTI; 2018). Entretanto, não se pode deixar de levar em consideração as queixas relacionadas ao sono dessas mulheres. Kravitz (2003), observou em seu estudo, que 38% das mulheres apresentavam dificuldades com o sono. E as queixas eram mais frequentes na perimenopausa tardia e nas mulheres com menopausa cirúrgica (45,4% e 47,6%, respectivamente) (KRAVITZ et al. 2003; XU; LANG, 2014). Portanto independente das análises objetivas divergentes ou inconclusivas, os distúrbios do sono devem ser pesquisados e tratados, pois levam à um comprometimento importante da qualidade de vida da mulher climatérica.

E qual seria o efeito da TH nessas pacientes? Em 1998, um estudo fez essa avaliação, e procurou avaliar o quanto a terapia hormonal melhoraria a qualidade do sono. Foi um estudo prospectivo, com 63 pacientes, duplo-cego, randomizado, com *crossing over*, utilizando estradiol transdérmico e placebo. Observou que a melhora estava geralmente associada a melhora dos sintomas climatéricos, como os sintomas vasomotores e sintomas somáticos (dor muscular e palpitação) e alívio das alterações do humor, entretanto, algumas pacientes assintomáticas também apresentavam melhora do padrão do sono com a TH (POLO-KANTOLA et al., 1998).

Posteriormente, outros estudos vieram corroborar os achados anteriores, e observou melhora da eficiência do sono, e melhora dos índices de qualidade subjetiva do sono com a terapia hormonal (SILVA et al., 2011).

## 2.4 FIBROMIALGIA E DISTÚRBIOS DO SONO

A relação da FM com distúrbios do sono já está muito bem estabelecida. Mesmo antes do reconhecimento pela OMS (Organização Mundial de Saúde) da FM como uma condição patológica, a presença de distúrbios do sono associados a dor generalizada e fadiga, compunham a tríade de sintomas que caracterizavam a FM, com grande especificidade e sensibilidade (YUNUS et al., 1989). No estudo de 2010, que deu origem aos critérios diagnósticos revisados de FM do CAR, a presença de sono não reparador foi o segundo fator mais importante para diferenciar a FM dos casos controle, seguido apenas do fator dor difusa, que é o sintoma principal no diagnóstico

da FM (WOLFE et al., 2010). Atualmente estima-se que os distúrbios do sono estejam presentes em mais de 85% dos pacientes com FM (REZENDE et al. 2013).

Apesar dessas constatações, os parâmetros utilizados para avaliar objetivamente o sono parecem não esclarecer bem essa relação. Vários são os estudos que tentam comprovar essa relação de maneira objetiva, e eles são muitas vezes divergentes em sua metodologia e consequentemente em seus resultados.

Klerman (2001) avaliou se haveriam alterações do ritmo circadiano do sono em pacientes com FM, comparadas a controles saudáveis. Seus resultados não comprovaram essa correlação. Observou que alterações do ritmo circadiano não estavam associadas com os sintomas de dor, fadiga, distúrbios subjetivos do sono e alterações cognitivas. Assim como também não detectou alterações nos níveis de melatonina e cortisol nessas pacientes, quando comparadas aos controles saudáveis.

Avaliações objetivas do sono, foram realizadas em outros estudos, a fim de se detectar quais seriam as alterações presentes nas pacientes com FM. Roizemblatt (2001) realizou um estudo, avaliando as características de atividade de diferentes padrões de sono alfa em pacientes com FM com o auxílio da polissonografia (PSG). Encontrou diferentes padrões de intrusões de ondas alfa nas fases non-REM do sono, e uma correlação com os sintomas dolorosos da FM e avaliações subjetivas da qualidade do sono. Resultado esse semelhante ao encontrado por Moldofsky (1983), que inclusive observou também que pessoas saudáveis submetidas a um estímulo auditivo para despertar durante sono de ondas lentas, reproduziam essa atividade alfa no sono de ondas lentas, e maior sensibilidade muscular (PERLIS et al., 1997). Sugeriu, portanto que as pacientes com sintomas graves fossem avaliadas por polissonografia associado a eletroencefalografia, a fim de se detectar quais os padrões de sono alfa responsáveis pela superficialização do sono e definir melhor quais seriam as modalidades terapêuticas mais adequadas.

Diferente de Roizemblat (2001), Ronald Chervin (2009) não conseguiu comprovar essas intrusões de sono alfa na fase NREM. Em seu estudo, as medidas polissonográficas mostraram apenas evidência inespecíficas de suave perturbação do sono, como o aumento do número de turnos de estágios de sono. As intrusões de ondas alfa no sono NREM observadas por Roizemblat (2001) e Moldofsky (1983) não se confirmaram com significância estatística. Chervin também avaliou outros parâmetros, tais como o limiar de despertar auditivo e variabilidade da frequência cardíaca, e nesses

parâmetros observou alterações quando comparou pacientes portadoras de FM com controles saudáveis (CHERVIN et al., 2009).

## 2.5 FIBROMIALGIA E MENOPAUSA

Desde antes do estabelecimento dos critérios diagnósticos da FM, em 1990, estudos demonstravam o papel da deficiência estrogênica no desenvolvimento ou agravamento dos sintomas da FM. Waxman e Zatski (1986), observaram em seus estudos que a grande maioria do grupo que estudaram (65%), a menopausa antecedeu o diagnóstico da FM. Observou que o estresse e a resposta ligada a ele são fatores promotores importantes no aparecimento da FM. Concluíram então que a privação do sono da menopausa, associado a distúrbios do humor (depressão) seriam fatores centrais promotores de estresse e consequentemente da FM.

Desde então, outros pesquisadores tentaram trazer evidências sobre a relação da FM com a menopausa. Em 2005, Pamuk (2005) avaliou mulheres com FM na pré e pós-menopausa a fim de avaliar os efeitos das alterações hormonais do ciclo menstrual e da menopausa. Observou que 45% das pacientes na pré-menopausa experimentavam uma maior intensidade de dor durante a menstruação e que esse grupo também apresentava maior intensidade de distúrbios de sono. Seus resultados mostraram que em parte das mulheres, os sintomas da FM se iniciaram após a menopausa e parte delas observaram maior gravidade desses sintomas após a menopausa. Também observou que as pacientes na pós menopausa experimentavam maior intensidade e duração da dor, quando comparadas com as pré-menopausadas.

Pamuk e Çakir (2009), novamente desenvolveram um estudo com a finalidade de avaliar os efeitos da menopausa precoce e histerectomia em pacientes com FM, comparando com um grupo de pacientes portadoras de artrite reumatoide (AR). Encontraram uma maior incidência de menopausa precoce e histerectomia em pacientes com FM quando comparadas com AR. Encontraram também que em mais da metade das mulheres com FM (58%) os sintomas se iniciaram após a menopausa e em 26% os sintomas se desenvolveram no primeiro ano da pós menopausa. Concluíram com seus achados que a deficiência estrogênica consequente a menopausa precoce ou à histerectomia pode estar associada ao desenvolvimento da FM.

Ann Vincent et al (2011), também tentaram correlacionar a presença de histerectomia, associada ou não à ooforectomia com a FM. Encontraram em seu estudo que a dor avaliada pelo FIQ (*Fibromyalgia impact questionnaire*) foi pior em pacientes submetidas a histerectomia, assim como a função física e a dor avaliadas pelo *Short form health survey* (SF36), também foi pior em pacientes histerectomizadas. A habilidade para o trabalho, assim como a dor, fadiga, rigidez e depressão, avaliados pelo FIQ, também foi pior em pacientes submetidas a cirurgia.

Já Martinez-Jauand (2013), avaliou a influência da idade de início da menopausa em pacientes com FM e os limiares de sensibilidade dolorosa e não dolorosa. Utilizou para isso diferentes questionários e avaliou depressão, ansiedade e dor. Encontrou uma maior incidência de menopausa antes dos 49 anos de idade em pacientes com FM, assim como maiores escores de depressão e ansiedade. A dor foi mais intensa em pacientes com FM e menopausa antes de 49 anos, assim como limiares de sensibilidade dolorosa e não dolorosa foi menor nessas pacientes. Concluiu que o declínio abrupto ou a menor exposição aos hormônios ovarianos podem contribuir com o desenvolvimento de hipersensibilidade dolorosa nas síndromes de dor musculoesqueléticas crônicas, tal como a FM.

Juan Blummel (2013) fez um estudo interessante. Utilizou um grande grupo de mulheres (mais de 8000), que faziam parte do grupo colaborativo para pesquisa do climatério na América Latina, e avaliou além de dados demográficos e socioeconômicos, o *status* menopausal e a presença de sintomas menopausais pela "*Menopausal Rating Scale*". Essa escala avalia aspectos somáticos, psicológicos e urogenitais, tais como sintomas vasomotores, depressão e secura vaginal. Com foco nos itens 1 e 11, que avaliam a presença de sintomas vasomotores e dor muscular ou articular, respectivamente. Foi observado que apesar de mais de 90% das mulheres se considerarem saudáveis na entrevista, 63% delas apresentavam algum grau de dor muscular ou articular, e em 15,6% delas essa dor era considerada grave ou muito grave. Observou também que as mulheres que apresentavam dor mais grave eram mais velhas, com menor nível educacional e estavam na pós menopausa, natural ou cirúrgica. Constatou a forte associação de sintomas vasomotores com maior intensidade de dor muscular e articular, com um aumento da prevalência de dor grave ou muito grave de 8 para 60% quando os sintomas vasomotores estavam presentes

(BLÜMEL et al., 2013). Também observou que a TH está relacionada à menor risco de dores graves ou muito graves. Porém não avaliou a qualidade do sono.

Observa-se, portanto, que o déficit estrogênico está relacionado à maior intensidade da dor tanto na FM quanto em pacientes saudáveis. Nesse estudo será avaliado o efeito da TH no impacto da FM, assim como na qualidade de vida e de sono de mulheres com FM.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS:

O recrutamento das participantes de pesquisa foi realizado nos ambulatórios de FM e Climatério do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e no ambulatório de FM do Hospital Evangélico Mackenzie (HUEM), e algumas pacientes do grupo controle, foram recrutadas na rede privada, no período de 03 de setembro de 2018 a 30 de janeiro de 2020.

#### 3.1 ASPECTOS ÉTICOS:

O estudo foi submetido, avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas do Paraná – HC/UFPR, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba conforme pareceres nº 2.816.165 e 2.834.387 (ANEXO 1) respectivamente e ainda foi registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC - U1111-1222-9505) (ANEXO 2).

Todas as participantes do estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), específico para cada grupo, grupo 1, FM e grupo 2, saudável (comparação). (APÊNDICES 3 E 4).

#### 3.2 CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA:

Foram incluídas no estudo 69 mulheres menopausadas (natural ou cirúrgica), que se dividiam em dois grupos:

**Grupo fibromialgia (GFM) n= 35 pacientes:** Mulheres menopausadas e que se encontram no estágio + 1 B e + 1 C e + 2 da pós menopausa, de acordo com os estágios da vida reprodutiva da mulher (STRAW Harlow et al. (2012), com no mínimo 1 ano de amenorreia, com até no máximo 60 anos de idade, com diagnóstico de FM estabelecido pelos critérios do CAR de 2016 (WOLFE et al. 2016) e que estão apresentando sintomas climatéricos, dentre eles, sintomas vasomotores, distúrbios do sono, disfunção sexual ou alterações do humor.

**Grupo de comparação (GC) n = 34 pacientes:** Mulheres menopausadas não portadoras de FM, com as mesmas características do grupo de pacientes com



FM, ou seja, menopausadas há 1 ano e no máximo 60 anos de idade e apresentando sintomas climatéricos.

### 3.2.1 Critérios de Inclusão:

- Mulheres menopausadas (amenorreia de 1 ano), e com no máximo 60 anos de idade;
- Diagnóstico de FM de acordo com os critérios diagnóstico CAR 2016 (GFM)
- Que apresentavam sintomas relacionados à menopausa.

### 3.2.2 Critérios de Exclusão:

- Presença de outras doenças reumatológicas ou autoimunes associadas (LES ou AR)
- Presença de doenças ou condições que contraindiquem a TH, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC) e outras sociedades internacionais de climatério e menopausa que são: história de câncer de mama e/ou câncer de endométrio, tromboembolismo agudo ou prévio, hepatopatia aguda e/ou grave, cardiopatia grave e sangramento uterino sem causa diagnosticada (POMPEI et al., 2018; PINKERTON et al., 2017).
- Ter feito uso de terapia de reposição hormonal nos 3 meses que antecederam a avaliação;
- Apresentar espessamento endometrial  $\geq$  a 10mm)
- Resultado de Mamografia BIRADS IV ou superior;
- Não ter concluído o acompanhamento pelo período de 3 meses, por terem apresentado efeitos colaterais indesejáveis.

### 3.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO:

O primeiro grupo é formado por pacientes menopausadas com FM (GFM) e o segundo grupo por pacientes menopausadas sem FM que formam um grupo de comparação (GC). Todas as pacientes, após contato inicial, foram entrevistadas para coleta de dados sociodemográficos (Ficha de coleta de dados – APÊNDICE 1) e foram avaliadas clinicamente no ambulatório de Climatério do Hospital de Clínicas. Tal

avaliação pré-inclusão consistiu de exame físico e ginecológico e atualização de exames de mamografia, ecografia transvaginal e exames de laboratório. Eram dispensadas dessa avaliação aquelas que já haviam sido avaliadas por ginecologista e possuíam os exames necessários nos 6 meses que antecederam a primeira entrevista.

Na sequência as pacientes responderam questionários de qualidade de vida na menopausa (UQOL - Utian quality of life questionnaire ) (UTIAN et al., 2002), e de qualidade de sono (PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index ) (NAIMAIER BERTOLAZI et al., 2011). As pacientes do grupo 1, portadoras de FM, também foram submetidas aos critérios Diagnósticos da FM de 2016 (Escala de gravidade da FM – EGF) e responderam ao questionário de impacto da FM (FIQ-R - Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised) (BENNETT et al., 2009) além dos dois questionários anteriores.

Além dos questionários também foi realizada a avaliação subjetiva da presença de fogachos e de ressecamento vaginal, pois esses dados não estavam contemplados no questionário de Utian. Os fogachos foram classificados em: Ausentes, pouco frequentes (1 ou 2 vezes por semana), médio frequentes (3 a 4 vezes por semana) e muito frequentes (5 ou mais vezes por semana), e o ressecamento vaginal foi classificado como Ausente, Leve, Moderado ou Intenso.

Todas ainda receberam orientações sobre medidas de Higiene do Sono e receberam as orientações impressas em um *folder* elaborado pela pesquisadora (APÊNDICE 2), seguindo as recomendações da Associação Brasileira de Medicina do Sono.

Algumas pacientes apresentavam doenças concomitantes e faziam uso de diversos medicamentos, incluindo aqueles para tratamento da FM, sejam antidepressivos (duloxetina, fluoxetina), anticonvulsivantes (pregabalina ou gabapentina), analgésicos e relaxantes musculares (ciclobenzaprina, tizanidina) e analgésicos derivados de opioides, que poderiam ser fatores de confusão para os resultados. Para minimizar o viés de confusão, foi assegurado que as medicações em uso não seriam modificadas durante o período de 3 meses do estudo.

Após entrevista para preenchimento de questionários, todas receberam a medicação proposta pelo estudo, suficiente para 30 dias.

As avaliações posteriores se deram com 30, 60 e 90 dias. Os questionários foram novamente preenchidos com 90 dias.

### 3.3.1 Protocolo de Tratamento:

A escolha da TH foi baseada no critério de menor risco e maior benefício com mínimos efeitos colaterais, segundo posicionamento da Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), que foi embasado por diversos estudos sobre menopausa e TH em todo o mundo. Os riscos potenciais descritos da TH são: possível risco de câncer de mama (com a uso de estrogênio associado a progesterona); hiperplasia e câncer de endométrio (se estrogênio for utilizado sem a oposição da progesterona), tromboembolismo venoso e problemas biliares. Riscos adicionais com o aumento da idade seriam infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e demência.

A administração não oral (transdérmica, vaginal) de estrogênios pode oferecer vantagens por evitar os efeitos da primeira passagem hepática, apesar de não haver ensaios clínicos randomizados, placebo controlados para validar essa suposição. Alguns estudos observacionais sugerem menor risco trombogênico com uso da via transdérmica. No Brasil, só se tem disponível a via transdérmica na forma de adesivos e gel, e nesse estudo optou-se pela utilização do gel transdérmico.

A indicação primária do uso de progesterona na menopausa visa prevenir a proliferação endometrial e o aumento do risco de câncer de endométrio, durante o uso da terapia estrogênica, em pacientes não hysterectomizadas. Porém um grande estudo, de longo prazo e randomizado, placebo controlado de TH em mulheres de 50 a 79 anos, foi o *Women's health initiative* (WHI), que mostrou uma maior incidência de câncer de mama, com uso de estrogênio equino conjugado (EEC), associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP), quando comparado com placebo, ou com o uso do estrogênio isolado. Entretanto, estudos observacionais têm sugerido que esse risco pode ser menor com o uso da progesterona natural micronizada, quando comparada com progesterona sintética. Esse tipo de progestágeno também é descrito como menos trombogênico que as progesteronas sintéticas.

Baseando-se portanto nessas colocações, as pacientes desse estudo foram tratadas com estradiol hemi-hidratado transdérmico, na dosagem de 0,6 mg/g (OEstrogel ®), para uso diário, na dosagem de 2 pufes/dia, e as que possuíam útero

também utilizaram uma cápsula de progesterona natural micronizada 100 mg (Utrogestan 100 ®), por via oral, para uso diário. Os medicamentos utilizados foram gentilmente fornecidos pela *Besins - Health Care*.

### 3.4 INSTRUMENTOS DE PESQUISA:

#### 3.4.1 EGF – Escala de Gravidade da FM - Critérios diagnóstico da FM – CAR/2016:

Desde o final dos anos 80 com o estabelecimento dos primeiros critérios diagnósticos até os dias atuais a compreensão da FM mudou de uma patologia predominantemente musculoesquelética e periférica para um estado de dor central, uma amplificação inadequada da dor através de uma variedade de mecanismos diferentes.

Estudos realizados por técnicas avançadas de neuroimagem tem se mostrado muito importantes ao delinear as características neurobiológicas de sensibilização central típicas da FM. Esses estudos demonstram uma hiperconectividade do córtex insular com a rede modo padrão, que pode ser um marcador biológico da presença e intensidade da dor relacionada a FM. (HSIAO et al. 2017).

Os critérios diagnósticos de 2016, aqui mencionados como EGF têm se mostrado uma ferramenta importante em evidenciar a presença dessa sensibilização central característica da FM inclusive em outras doenças crônicas tais como artrite reumatoide (AR). Também têm sido utilizados como ferramenta para avaliação da eficácia farmacológica de drogas utilizadas no tratamento da FM, tal como a pregabalina (BASU et al., 2018).

Os critérios diagnósticos da FM serão utilizados nesse estudo para confirmação diagnóstica e para avaliar o efeito da TH na sensibilização central em FM (ANEXO 3).

#### 3.4.2 FIQ-R – *Fibromyalgia Impact Questionnaire - Revised*:

Com o advento das pesquisas em FM, observou-se a necessidade de se criar uma ferramenta que pudesse avaliar o grau de comprometimento da doença em cada paciente, e que pudesse avaliar também a resposta aos tratamentos propostos.

Para tanto, no final dos anos 80, foi desenvolvido o FIQ, que foi publicado pela primeira vez em 1991, e sofreu revisões menores em 1997 e 2002 e se tornou uma das ferramentas mais frequentemente utilizadas na avaliação de pacientes com FM. Posteriormente, viu-se a necessidade de atualização, pois o pesado escore algorítmico se tornou uma barreira para a difusão na prática clínica. Foi então que em 2009, Bennett et al publicaram a revisão do FIQ uma ferramenta de fácil aplicação, rápida resposta e fácil de pontuar e com boas propriedades psicométricas (BENNETT et al., 2009). Esse questionário é dividido em três conjuntos de domínios. Um funcional (contém 9 questões), um de impacto geral (contém 2 questões) e o último de sintomas (contém 10 questões). Portanto é composto de 21 questões, todas baseadas em uma escala numérica de 11 pontos, que variam de 0 a 10, com 10 sendo “o pior”. A dimensão do “tempo”, sempre deve-se basear no impacto da FM no curso dos 7 dias que antecederam a avaliação. Quanto maior o escore, maior o impacto da FM, e o escore máximo é de 100.

Essa ferramenta foi difundida para pesquisa em todo o mundo e no Brasil, foi validada por Paiva e cols (2013) e será utilizada para avaliação do impacto da FM (ANEXO 4).

#### 3.4.3 UQOL - *Utian Quality of Life Questionnaire*:

Para avaliação do impacto da menopausa na vida dessas pacientes, não utilizaremos escalas para simples avaliação de sintomas, como índice de Kuppermann ou Escala de Greene (Kalleinen et al., 2008). Optou-se por utilizar um instrumento que reflete a autopercepção de qualidade de vida. Utian (2002), publicou o desenvolvimento e validação de uma escala que incorpora a sensação de bem-estar, dentro de uma ferramenta específica para a população menopausal e que captura influências na qualidade de vida e não só uma simples avaliação dos sintomas climatéricos.

O Índice de UQOL (UTIAN et al., 2002) (ANEXO 5) tem por objetivo determinar o impacto do estado crônico do hipoestrogenismo sobre diferentes aspectos da vida das mulheres, assim como realizar comparações entre diferentes populações e avaliar o impacto das várias formas de terapia propostas.

O questionário consiste de 23 perguntas que compreendem 4 domínios distintos da qualidade de vida. São eles, domínio ocupacional (questões 2, 3, 6, 17, 18, 19 e 23), saúde (questões 7, 8, 9, 10, 16, 21 e 22), emocional (questões 1, 11, 12, 13, 15 e 20) e sexual (questões 4, 5 e 14).

Cada questão é composta de 5 itens, que variam de 1 a 5. Escores de itens negativos foram revertidos. O somatório de todos os itens varia de 23 a 115. Quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida da mulher.

Esse instrumento foi adaptado e validado para o Brasil por Lisboa et col, (2015) e a permissão do autor (Wolff Utian) foi obtida para utilização nesse trabalho.

#### 3.4.4 PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index*:

Para o diagnóstico de insônia não se exige que os distúrbios de sono sejam objetivamente documentados. A avaliação polissonográfica pode ou não detectar anormalidades, e se documentadas podem não corresponder às queixas clínicas. Isso também se confirma quando as queixas relacionadas ao sono acontecem na menopausa. A percepção de fogachos pode não estar associada a diferenças polissonográficas. Assim como os distúrbios do sono podem ou não estar relacionados aos sintomas vasomotores. Devido a essas peculiaridades, optou-se portanto pela avaliação da qualidade subjetiva do sono através do PSQI (BUYSSE et al., 1989).

O PSQI avalia a qualidade do sono pelo período de 1 mês. Ele consiste de 19 questões para autorresposta e 5 outras questões que deveriam ser respondidas pelo companheiro de quarto ou cama. As últimas questões são usadas apenas para informação clínica. As 19 questões são categorizadas em 7 componentes, graduados em um escore que varia de 0 a 3. Os Componentes do PSQI são: Qualidade Subjetiva do Sono (C1), Latência do Sono (C2), Duração do Sono (C3), Eficiência habitual do sono (C4), Distúrbios do sono (C5), uso de medicações para dormir (C6), e disfunção diurna (C7). A soma dos escores dos 7 componentes leva a um escore global, que varia de 0 a 21, onde o escore mais alto indica pior qualidade de sono. Um escore de PSQI global > 5 indica dificuldades maiores em pelo menos 2 componentes ou moderada dificuldade em pelo menos 3 componentes

Essa ferramenta foi validada para uso no Brasil por Bertolazi (2011) (ANEXO 6).

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. As medidas de tendência central foram feitas usando-se a média e o desvio padrão em amostras gaussianas, e mediana e intervalos interquartis em amostras não gaussianas. A normalidade das amostras foi julgada pelo teste de *Shapiro Wilks*.

Comparação de dados nominais foram feitos pelos testes de *Fisher* e de qui-quadrado e de dados numéricos pelos testes *T* e de *Mann Whitney*. Correlações de dados paramétricos foram feitos por teste de *Pearson* e dos não paramétricos pelo teste de *Spearman*. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram feitos com auxílio do software *GraphPad Prism 6* (San Diego, CA, EUA).

## **RESULTADOS**



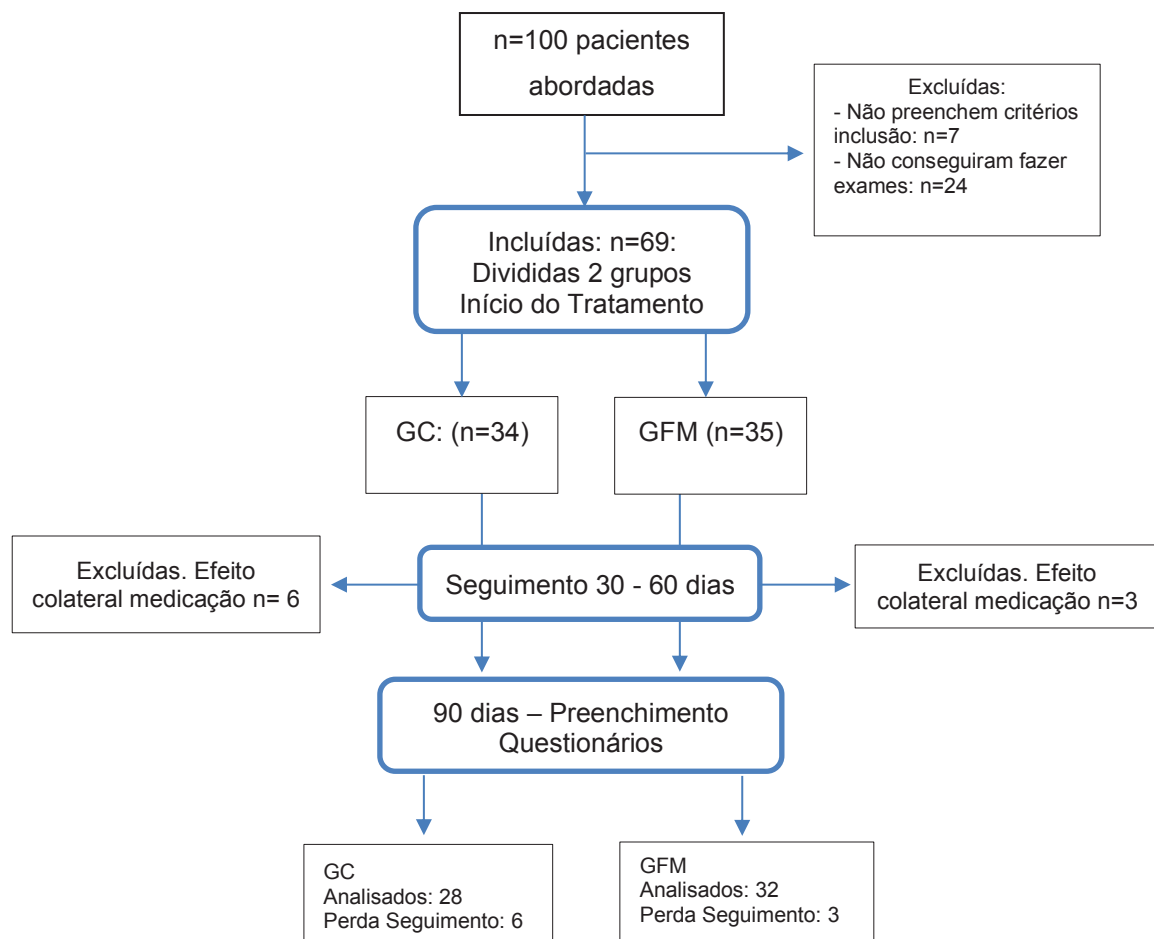
#### 4. RESULTADOS:

Os resultados obtidos a partir da análise dos dados das pacientes, inicialmente incluídas são os que se seguem.

##### 4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA:

No total, foram abordadas 100 pacientes e dessas, 69 pacientes foram estudadas. Das 69, 35 faziam parte do GFM, e 34 do GC. O diagrama de fluxo está descrito na FIGURA 1.

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE FLUXO



GC: grupo comparação; GFM: Grupo fibromialgia;

Das 35 pacientes do grupo da FM, 32 concluíram a pesquisa. As outras três pacientes, foram excluídas por terem descontinuado o tratamento antes do período estipulado. Já no grupo de pacientes saudáveis, 7 pacientes foram excluídas por não

concluírem o tratamento. As causas de interrupção do tratamento estão descritas na Tabela 2.

TABELA 2 - CAUSAS DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

<b>CAUSA \ GRUPO</b>	<b>GFM</b>	<b>%</b>	<b>GC</b>	<b>%</b>
<b>Sangramento vaginal e dor abdominal</b>	1	3,1	1	3,5
<b>Cefaleia, inchaço e mal estar</b>	0	0	1	3,5
<b>Inchaço e dor abdominal</b>	1	3,1	1	3,5
<b>Mal estar não especificado</b>	1	3,1	2	7,1
<b>Dor abdominal</b>	0	0	1	3,5
<b>Total</b>	3	9,4	6	21,4

FONTE: A AUTORA (2020).

#### 4.1.1 Dados clínicos e sociodemográficos:

A idade das pacientes variou entre 40 a 60 anos, com mediana de 53 anos. O perfil das pacientes com FM se mostra com menor nível de escolaridade, quando comparado com o GC, pois temos 40% das pacientes (n=13) com ensino fundamental incompleto, contra 7,1% (n=2) do GS. Em 68% (n= 22) das pacientes do GFM a renda mensal familiar não ultrapassa 3 salários mínimos, contra 29% do GC (n=8).

Quanto a atividade física, 73,3% do total delas, fazem algum tipo de atividade física, sendo que 20 (33,3%), o faziam com a frequência de 1 a 2 vezes por semana 15 (25%) delas na frequência de 3 a 4 X/semana e 8 (13,3%) delas, 5 ou mais vezes por semana. Das pacientes do GFM, 48% delas (n= 12) o faziam com a frequência de 1 - 2 vezes por semana e 28% (n=9) o faziam com a frequência de 3 a 4 vezes por semana.

Quanto a ocorrência de histerectomias, observou-se que o grupo de pacientes com FM apresentam maior incidência de histerectomias (n=8, 25%), quando comparamos com o grupo controle (n= 3, 10%).

Outros dados relevantes estão descritos na TABELA 3.

TABELA 3 - DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS – AVALIAÇÃO INICIAL

Característica	GFM (n=32)	GC (n=28)	P
<b>Idade</b>	54	51	0,0006 *
<b>Gestações</b>	0-6 MED 2,5 (2-3)	0-5 MED 2 (1-2)	0,01 *
Tempo de menopausa	1 a 15 (MED 5; 3 - 7,7)	1 a 12 (MED 3; 1,0 - 5)	0,01 *
Tempo de FM (anos)	Média 11,09	-	-
<b>PSQI</b>	12.63±3,92	10,82±4,18	0,09 **
<b>UQOL</b>	73.94±14.38	77,04±15.92	0,43**
<b>EGF</b>	19,0 ± 4,6	-	-
<b>FIQ-R</b>	77,1 (53,3 a 83,9)	-	-
<b>IMC</b>	Média 28,6 +-6,3	Média 26,2 +-4,03	0,09 **
<b>Classificação IMC</b>	<b>GFM (n=32)</b>	<b>GC (n=28)</b>	
Baixo Peso	0 0%	1 3,5%	
Normal	13 40,6%	11 39,2%	
Sobrepeso	4 12,5%	10 35,7%	
Obesidade I	9 28,1%	5 17,8%	
Obesidade II	5 15,6%	1 3,5%	
Obesidade III	1 3,1%	0 0	
<b>Histerectomizadas</b>	8 (25%)	3 (10%)	
<b>Estado Civil</b>			0,91***
Solteiras	6	5	
Casada/Amasiadas	19	18	
Separadas/Divorciadas	7	5	
<b>Escolaridade</b>			0,03 ***
Fundamental incompleto	13 (40,6%)	2 (7,1%)	
Fundamental completo	2 (6,3%)	1 (3,5%)	
Médio incompleto	1 (3,1%)	1 (3,5%)	
Médio completo	8 (25%)	13 (46,4%)	
Superior Completo	8 (25%)	11 (39,2%)	
<b>Renda Mensal</b>			0,001 ***
Menos de R\$1500,00	7 (21,8%)	1 (3,5%)	
De 1500 a 3000	15 (46,8%)	7 (25%)	
3001 a 4500	2 (6,2%)	2 (7,1%)	
4501 a 6000	5 (15,6%)	2 (7,1%)	
Mais de 6000	3 (9,3%)	16 (57,1%)	
<b>Atividade Física</b>	27 (84%)	18 (64%)	

MED: Mediana, GFM: Grupo fibromialgia; IMC: Índice de Massa Corporal; GC: Grupo comparação; PSQI: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; UQOL: Questionário de qualidade de vida de Utian; EGF: Escala de Gravidade da FM; FIQ-R: Questionário de impacto da FM-revisado; \* Mann Whitney; \*\* T não pareado; \*\*\* Qui quadrado

FONTE: A AUTORA (2020).

Pode-se observar que, diferente das pacientes do GC, a maioria das pacientes do GFM, faz uso de diversos tipos de medicamentos (analgésicos, antidepressivos, anticonvulsivantes), que fazem parte do arsenal terapêutico utilizado no tratamento da FM). Reconhece-se que tal fato pode ser motivo de importante viés nesse estudo, mas essa é a realidade das pacientes com FM que frequentam os ambulatorios terciários na cidade de Curitiba. Muitas delas relatam dificuldades em manter uma rotina de exercícios, seja por falta de conhecimento, por falta de tempo, devido a estafante rotina de trabalho, ou de dinheiro, para custear profissionais ou academias de ginástica. Observa-se, portanto, que são pacientes que dependem mais das medicações prescritas, e que necessitam de medicações analgésicas com mais frequência. Observou-se que 40% (n=13) das pacientes do GFM, fazem uso de analgésicos derivados de opioides (tramadol e codeína), seja de maneira contínua ou eventual, além dos analgésicos convencionais tais como paracetamol ou dipirona.

Foram elencadas as drogas utilizadas pelas pacientes do estudo que habitualmente são utilizadas no tratamento da FM ou que poderiam interferir na qualidade do sono, e elas estão descritas na TABELA 4.

TABELA 4 – MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELAS PACIENTES DOS DOIS GRUPOS

Medicamento	GFM (n=32)	GC (n=28)
Fluoxetina	13 (21,6%)	1 (1,6%)
Duloxetina	6 (10%)	1 (1,6%)
Amitriptilina	4 (6,6%)	3 (5%)
Gabapentina/Pregabalina	18 (30%)	1 (1,6%)
ciclobenzaprina, tizanidina	6 (10%)	0
Hipnóticos – zolpiden	5 (8,3%)	3 (5%)
Trazodona	3 (5%)	1 (1,6%)

GFM: Grupo fibromialgia; GC: Grupo comparação.

FONTE: A AUTORA (2020).

Dentre a pacientes do GFM, apenas 18,7% (n=6) fazem uso de apenas um dos medicamentos mencionados na tabela anterior para tratamento da FM enquanto que as 79,1% restantes (n=25) fazem uso de dois ou mais medicamentos. Uma (3,5%) paciente do grupo FM não fazia uso de nenhuma das medicações descritas contra 23 (82%) pacientes do GC.

Outros fatores que poderiam interferir na qualidade do sono das pacientes, tais como tabagismo, consumo de álcool e consumo de café foram pesquisados, mas não houve nenhuma correlação significativa. Observou-se que 5 pacientes eram tabagistas, todas do GFM, 18 consumiam álcool, 16 em doses menores que 3 por semana, e quase todas consumiam café, mas apenas 5 tomavam 5 ou mais xícaras por dia.

#### 4.2 ANÁLISE ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

Foi observada melhora dos sintomas vasomotores e do ressecamento vaginal e esses achados estão descritos na Gráficos 1 e 2.

GRÁFICO 1 – FOGACHOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO/ GFM

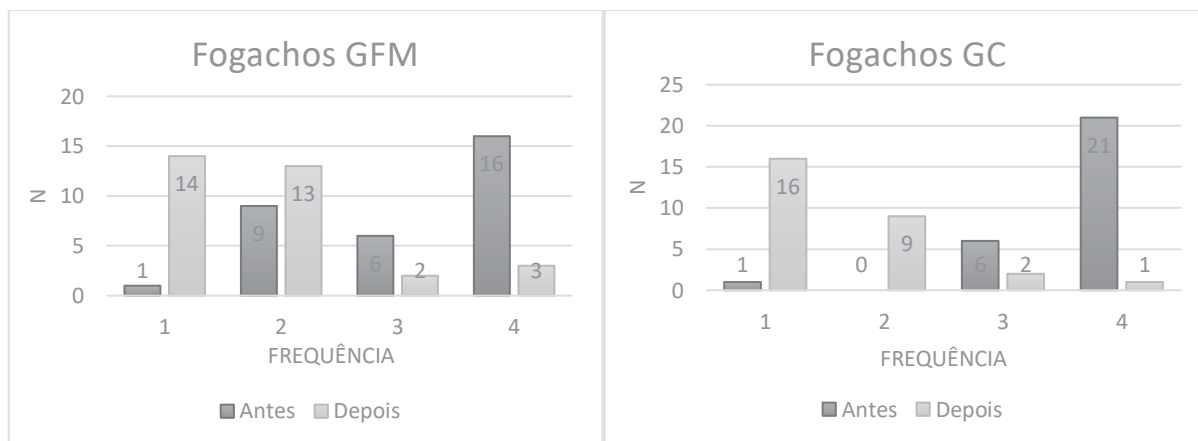
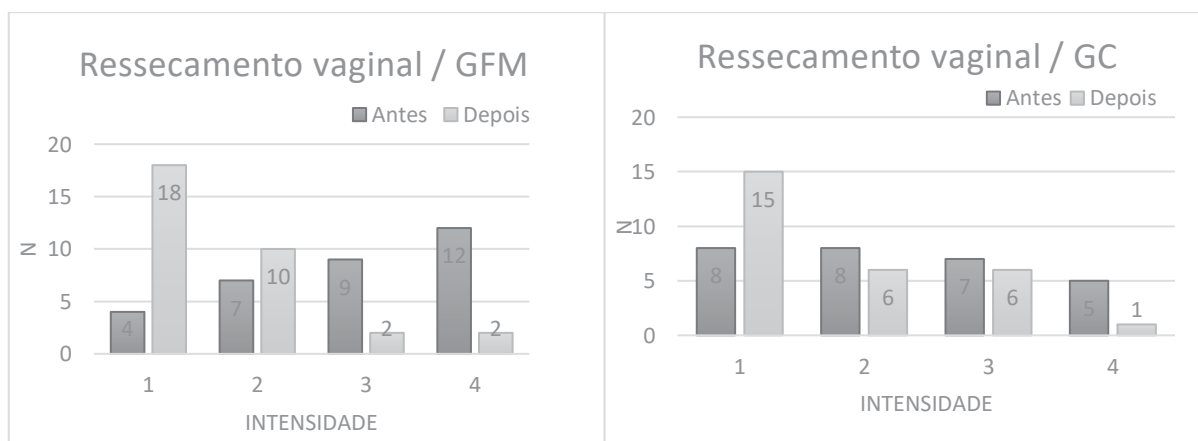


GRÁFICO 2 - RESSECAMENTO VAGINAL ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO



GFM: GRUPO FM; GC: GRUPO COMPARAÇÃO; 1: AUSENTE; 2: LEVES; 3: MODERADOS; 4: INTENSOS; ANTES DO TRATAMENTO E DEPOIS DO TRATAMENTO  
FONTE: A AUTORA (2020)

Apesar das diferenças entre os grupos quanto a idade, nível socioeducacional, tempo de menopausa e gestações, os índices que eram comuns aos dois grupos, que eram o PSQI e UQOL eram semelhantes ( $p=0,09$  e  $p=0,46$ , respectivamente).

Na TABELA 5 estão descritos os escores dos parâmetros avaliados, com a média ou mediana, conforme a adequabilidade, nos dois grupos, antes e depois do tratamento, com os deltas e respectivos valores de P.

TABELA 5 - ESCORE DOS PARÂMETROS AVALIADOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

Parâmetro	Grupo	1ª Avaliação	Após 12 semanas	Valor de P
<b>EGF</b> (média $\pm$ DP)	<b>GFM</b>	19,1 $\pm$ 4,6	12,1 $\pm$ 4,9	< 0,0001*
	<b>GC</b>	-	-	-
<b>FIQ-R</b> Mediana	<b>GFM</b>	77,1 (53,3 a 83,9)	53,3 (37 a 72,5)	0,0001**
	<b>GC</b>	-	-	-
<b>PSQI</b> (média $\pm$ DP)	<b>GFM</b>	12,6 $\pm$ 3,9	10,4 $\pm$ 4,4	0,007*
	<b>GC</b>	10,8 $\pm$ 4,1	5,3 $\pm$ 3,5	< 0,0001*
<b>UQOL</b> (média $\pm$ DP)	<b>GFM</b>	73,9 $\pm$ 14,3	79,8 $\pm$ 16,1	0,01*
	<b>GC</b>	77 $\pm$ 15,9	87,3 $\pm$ 11,5	0,0001*

**EGF:** Escala de gravidade da fibromialgia; **FIQ-R:** *Fibromyalgia Impact Questionnaire – Revised*; **PSQI:** *Pittsburgh Sleep Quality Index*; **UQOL:** *Utian Quality of Life Questionnaire*; **GFM:** Grupo fibromialgia **GC:** Grupo Comparação; \* Teste t pareado; \*\* Teste de Wilcoxon  
FONTE: A AUTORA (2020)

Quanto a qualidade de sono, ambos os grupos mostraram uma melhora significativa de seus índices, mas observou-se que o grupo sem FM obteve melhores resultados, de acordo com o valor de P da comparação do Deltas dos 2 grupos (**Delta de PSQI GFM:** -14 a + 5, Média: -2,21  $\pm$  4,41; **Delta de PSQI GC:** -14 a + 7, Média: 5,5  $\pm$  4,82; P: 0,008)

Na avaliação dos parâmetros que são exclusivos às pacientes com FM, os resultados se mostraram significativos e tanto a EGF quanto o FIQ-R mostraram uma melhora significativa após 12 semanas de tratamento.

### 4.3 ESTUDOS DE CORRELAÇÃO:

Como um dos objetivos desse estudo é analisar se existe correlação entre a melhora da qualidade subjetiva de sono com a melhora dos outros parâmetros avaliados, tais como qualidade de vida e impacto da FM, essa análise da correlação foi realizada pelo teste de correlação de Pearson, através do delta da qualidade subjetiva do sono (PSQI), com o delta da EGF e o delta do FIQ-R, nas pacientes do GFM, e com o Delta de UQOL nos dois grupos. Os achados relacionados a essas correlações estão contemplados na tabela 7.

TABELA 6 - CORRELAÇÃO DO DELTA DA QUALIDADE DE SONO COM O DELTA DOS OUTROS ESCORES PESQUISADOS:

	delta PSQI vs. delta EGF/GFM	delta PSQI vs. delta FIQ/GFM	delta PSQI vs. delta UQOL/GFM	delta PSQI vs. delta UQOL/GC
<b>Pearson r</b>	<b>0,53</b>	<b>0,57</b>	-0,05	-0,17
<i>95% confidence interval</i>	0,22 a 0,74	0,28 a 0,77	-0,39 a 0,30	-0,51 a 0,21
<i>R square</i>	0,28	0,33	0,002	0,03
<i>P (two-tailed)</i>	<b>0,001</b>	<b>0,0005</b>	<b>0,77</b>	<b>0,37</b>

GFM: Grupo fibromialgia; GC: Grupo comparação; PSQI: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; EGF: Escala de gravidade da FM, UQOL: Questionário de qualidade de vida de Utian; Pearson r: Teste de correlação de Pearson.

FONTE: A AUTORA (2020)

Observamos que existe uma correlação positiva moderada, avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson, do grau de melhora do sono com a melhora dos índices do FIQ-R e do EGF, mas não com os índices de UQOL, em ambos os grupos.

A análise dos fogachos e sua relação com PSQI foi realizada pelo Teste *One way ANOVA*, e apesar de observarmos que ambos melhoram com a TH, o resultado estatístico não mostrou que existe uma associação entre as variáveis que fosse significativa. Parece haver uma tendência, mas que nesse estudo não ficou confirmada estatisticamente talvez devido ao tamanho da amostra.

**DISCUSSÃO**



## 5. DISCUSSÃO:

Esse é o primeiro estudo brasileiro que avalia os efeitos da TH em diferentes parâmetros em mulheres menopausadas com FM. A transição menopausal é frequentemente marcada por alterações fisiológicas e psicossociais e acomete mulheres de meia idade, às vezes muito antes do cessar das menstruações, podendo perdurar até muito depois da menopausa *per se*. Essas alterações, apesar de fisiológicas, podem por vezes ocasionar sintomas que levam a um *déficit* importante de qualidade de vida em pacientes consideradas saudáveis (HESS et al., 2012). Em pacientes portadoras de FM, isso não seria diferente. Nesse ensaio clínico, prospectivo, concluiu-se que a TH tem um papel importante no tratamento dessas pacientes, não só para o alívio de sintomas vasomotores, mas também para melhora da qualidade do sono e qualidade de vida, avaliados pelo PSQI e UQOL, respectivamente, assim como para melhora dos sintomas da FM, avaliados pelo EGF e FIQ-R.

Importante salientar aqui a importância de se seguir as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, quanto às indicações e análise de riscos e benefícios da TH em pacientes na menopausa. As indicações aprovadas pelo FDA já foram anteriormente expostas. As contraindicações são: sangramento vaginal não explicado, doença hepática grave e ativa, câncer de mama ou de endométrio sensíveis ao estrogênio, doença arterial coronariana, acidentes vasculares cerebrais, demência, história pessoal prévia ou familiar importante de tromboembolismo, porfiria cutânea tarda ou hipertrigliceridemia.

Nesse estudo observou-se que em 28,1% das pacientes com FM, os sintomas da doença se iniciaram depois ou foram concomitantes com o início da menopausa, o que demonstra algum efeito deletério do *déficit* estrogênico nos sintomas da FM. Assim como Pamuk e Çakir (2005), que ao avaliarem as características clínicas de pacientes com FM na pós menopausa, observaram que em 26% delas os sintomas se iniciaram concomitantes com a menopausa.

Também se observou que há maior incidência de histerectomia entre as pacientes com FM (n=8, 25%), quando comparadas com o grupo controle (n=3, 10%). Esse é um achado já observado em outros estudos, como o de Wolfe et al (1990) que

observou que as pacientes portadoras de FM sejam submetidas a mais procedimentos cirúrgicos, na tentativa de mitigar fenômenos dolorosos crônicos.

Em revisão realizada por Dias et al (2019), foram citados estudos que analisaram modelos experimentais de FM induzidos por reserpina em animais, e que mostraram que o *déficit* estrogênico pode determinar alterações importantes no sono (HERNANDEZ-LEON; ET AL 2018). No presente estudo ficou claro que a qualidade subjetiva de sono inicial de todas as pacientes era ruim, tanto no grupo FM, quanto no grupo comparação. Outros estudo que avaliaram pacientes com FM e sem FM, observou melhor qualidade de sono nas pacientes sem FM, mas a idade média do grupo estudado era de 44 anos (DIAZ-PIEDRA et al. 2015). Portanto a causa da pior qualidade de sono nesse estudo poderia ter sido determinada pelo período de menopausa.

No presente estudo também foi observado que a TH melhorou significativamente a qualidade do sono após 12 semanas de tratamento, nos dois grupos, porém com maior intensidade no GC, mostrando que a qualidade de sono no GFM pode ser influenciada por outros fatores. Hachul et al (2008) analisou os efeitos da TH na qualidade subjetiva e objetiva de sono, e concluiu que a melhora da qualidade subjetiva de sono acontece independentemente dos efeitos na qualidade objetiva, avaliada por PSG. Silva (2011) também observou melhora da qualidade subjetiva e objetiva de sono com a TH em pacientes menopausadas, reforçando que o estrogênio e seus efeitos sobre sintomas vasomotores tem um papel importante na qualidade do sono de mulheres nesse período.

Quanto a qualidade de vida, avaliada pelo UQOL, observamos que a TH proporcionou uma melhora estatisticamente significativa nos dois grupos, mas o GC obteve melhores índices. Isso talvez se deva ao fato de que a ferramenta utilizada para avaliar a qualidade de vida das pacientes com FM, não tenha sido a mais adequada. Lee et al (2017) observou que a qualidade de vida relacionada a saúde (HRQOL – *Health-related quality of life*) das pacientes com FM foi menor, quando comparada com portadoras de outras doenças crônicas e a população geral e constatou que HRQOL foi afetado por variáveis físicas, sociais e psicológicas.

Portanto novos estudos que analisem também os aspectos psicoemocionais dessas pacientes poderiam elucidar melhor essa relação (LEE et al, 2017).

A melhora do quadro da FM pode ser observada pelo FIQ-R, que foi considerado por alguns autores como sendo a ferramenta ideal para se atestar a eficácia de um tratamento em FM (DUNKL et al. 2000). Estudos que analisaram qual seria o escore de FIQ necessário para evidenciar uma diferença mínima clinicamente importante da doença relataram que deve haver uma melhora de no mínimo 14 % do escore do FIQ após o tratamento (BENNETT, ROBERT M. et al. 2009). Nesse estudo observou-se uma diminuição significativa do escore de FIQ-R, com melhora de 30% da media inicial para a média final (delta FIQ-R: -76 a + 31,8, MED: -14,05) após a introdução da TH ( $p= 0,0001$ ), o que caracteriza uma diminuição importante da intensidade da doença e uma melhora da capacidade funcional de pacientes menopausadas com FM.

Os efeitos da TH sobre a dor em FM também foi avaliada por Stening (2011), que avaliou o efeito do estradiol transdérmico num modelo experimental de estímulo doloroso e na dor auto estimada em pacientes com FM, e não encontrou diferenças após 8 semanas de tratamento. Importante observar, portanto, que o impacto da FM não pode ser avaliado apenas pelo fenômeno “dor” isoladamente. A FM apresenta além dos sintomas dolorosos, outros como fadiga, alterações do humor (depressão e ansiedade) e distúrbios do sono, que também são comuns à menopausa, e que a terapia hormonal sabidamente pode melhorar (PINKERTON et al., 2017).

Adicionalmente, o outro índice que avaliou a gravidade da FM, a EGF, demonstrou uma melhora significativa do escore da FM, após 12 semanas de tratamento ( $p < 0,0001$ ). Essa ferramenta vem sendo utilizada em pesquisa para se identificar uma característica específica da FM, que é a sensibilização central, ou *fibromyalgianess* (FMness) inclusive em outras doenças como a artrite reumatoide. Nesse estudo a melhora do escore de EGF foi superior a 35%, o que caracteriza uma importante ação da TH na sensibilização central em FM (BASU et al. 2018)

Nas pacientes estudadas observou-se ainda uma correlação positiva entre a melhora do PSQI com a melhora nos escores da EGF assim como do FIQ-R,

mostrando que a melhora dos sintomas da FM pode estar associada a melhor qualidade do sono.

Paul-Savoie et al. (2012) observaram que a qualidade do sono foi o único fator a interferir na eficácia da inibição da dor em FM, porém relataram que mais estudos são necessários para determinar se a qualidade do sono é primária ou secundária a intensidade dos sintomas em FM.

Sadreddini (2008) analisaram os efeitos do Raloxifeno no tratamento de pacientes menopausadas com FM. Apesar de não se tratar de terapia hormonal, seus efeitos poderiam ser comparáveis aos da TH, por se tratar de um agonista estrogênico parcial, e com efeitos no humor depressivo, na ansiedade, nos distúrbios do sono, na fadiga e na percepção central da dor, segundo seus achados. Assim como Sadreddini, também foi observado nesse estudo melhora na qualidade subjetiva de sono, na qualidade de vida e na sensibilização central, avaliada pelo EGF.

Nos resultados desse estudo pode-se observar ainda melhora dos fogachos e melhor qualidade de sono, porém a análise estatística não mostrou que elas estão associadas, diferente do que foi descrito por outros autores (BAKER et al., 2018) (CINTRON et al., 2017) que observaram que a melhora na qualidade de sono estaria associada a melhora dos sintomas vasomotores. Foi observada uma tendência, e talvez pelo pequeno número de pacientes ela não poder ser demonstrada estatisticamente. Na ausência de sintomas vasomotores o efeito da TH no sono não está bem estabelecido, pois estudos diferem em seus resultados, e nesse caso, novos estudos que avaliem a qualidade de sono, na ausência de sintomas vasomotores poderiam responder essa questão.

O presente estudo apresenta algumas limitações. O número amostral foi reduzido, principalmente pela dificuldade de inclusão, seja pela necessidade de exames prévios ou de avaliação do serviço de ginecologia. Adicionalmente, os critérios de exclusão elencados também dificultaram maior amostra. Ressalta-se que os estudos disponíveis de mulheres com FM menopausadas geralmente não contam com grande número de pacientes. Adicionalmente o uso de medicações, principalmente antidepressivos e ansiolíticos, pelas pacientes do GFM podem ser um

fator de confusão. No entanto, no período do estudo, não houve acréscimo ou retirada de medicamentos, para prevenir tal viés de confusão.

Nesse estudo portanto, observou-se o benefício que a TH pode trazer, melhorando a qualidade de vida, a qualidade do sono e diminuindo o impacto da FM nas pacientes estudadas. Importante salientar que o médico assistente (clínico geral, reumatologista ou ginecologista) deve sempre levar em consideração o *status* menopausal da paciente portadora de FM e compreender de que maneira essas alterações hormonais podem afetar sua qualidade de vida, seja no aspecto emocional ou psíquico, ou no aspecto somático.

## **CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES

- Previamente ao tratamento com TH, as pacientes saudáveis apresentavam índices de qualidade de vida e de qualidade de sono semelhantes aos das pacientes com FM;

- A TH determinou uma melhora significativa da qualidade subjetiva de sono e qualidade de vida de pacientes menopausadas com e sem FM;

- A TH determinou uma melhora significativa dos escores de gravidade dos sintomas da FM, com melhora da sensibilização central, analisada pela EGF e melhora clínica importante avaliada pelo FIQ-R;

- Observou-se correlação positiva entre a qualidade subjetiva de sono e os escores de gravidade da FM.

- Nesse estudo, não foi observada uma associação entre melhora da intensidade de fogachos e melhor qualidade subjetiva de sono ou melhor qualidade de vida, avaliados pelo PSQI e UQOL respectivamente.

## REFERÊNCIAS

- ARMENTOR, J. L. Living with a Contested, Stigmatized Illness: Experiences of Managing Relationships among Women with Fibromyalgia. **Qualitative Health Research**, v. 27, n. 4, p. 462–473, 2017.
- ASSUMPÇÃO, A.; CAVALCANTE, A. B.; CAPELA, C. E.; et al. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2009.
- BAKER, FIONA C; DE ZAMBOTTI, M. C. I. B. B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. **Nature and Science of Sleep**, , n. 10, p. 73–95, 2018.
- BAKER, F. C.; LAMPIO, L.; SAARESRANTA, T.; POLO-KANTOLA, P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. **Sleep Medicine Clinics**, v. 13, n. 3, p. 443–456, 2018.
- BASU, N.; KAPLAN, C. M.; ICHESCO, E.; et al. Neurobiologic Features of Fibromyalgia Are Also Present Among Rheumatoid Arthritis Patients. **Arthritis and Rheumatology**, v. 70, n. 7, p. 1000–1007, 2018.
- BENNETT, ROBERT M.; BUSHMAKIN, A. G.; CAPPELLERI, J. C.; ZLATEVA, G.; SADOSKY, A. B. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 6, p. 1304–1311, 2009.
- BENNETT, ROBERT M; FRIEND, R.; JONES, K. D.; et al. The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. **Arthritis Research and Therapy**, v. 11, n. 4, 2009.
- BENNETT, R. M.; FRIEND, R.; MARCUS, D.; et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American college of rheumatology criteria and the development of alternative criteria. **Arthritis Care and Research**, v. 66, n. 9, 2014.
- BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.
- BLÜMEL, J. E.; CHEDRAUI, P.; BARON, G.; et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. **Maturitas**, v. 75, n. 1, p. 94–100, 2013.
- BLÜMEL, J. E.; PALACIOS, S.; LEGORRETA, D.; VALLEJO, M. S.; SARRA, S. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? **Maturitas**, v. 73, n. 2, p. 87–93, 2012.
- BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and



research. **Psychiatry Research**, v. 28, p. 193–195, 1989.

CHERVIN, R. D.; TEODORESCU, M.; KUSHWAHA, R.; et al. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 9, p. 2009–2016, 2009.

CINTRON, D.; LIPFORD, M.; LARREA-MANTILLA, L.; et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. **Endocrine**, v. 55, n. 3, p. 702–711, 2017.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: A clinical review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 15, p. 1547–1555, 2014.

DIAS, R. C. A.; KULAK JUNIOR, J.; FERREIRA DA COSTA, E. H.; NISIHARA, R. M. Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: Is there a relationship? A literature review. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1961–1971, 2019.

DIAZ-PIEDRA, C.; CATENA, A.; SÁNCHEZ, A. I.; et al. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: The role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. **Sleep Medicine**, v. 16, n. 8, p. 917–925, 2015.

DUNKL, P. R.; TAYLOR, A. G.; MCCONNELL, G. G.; ALFANO, A. P.; CONAWAY, M. R. Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. **Journal of Rheumatology**, v. 27, n. 11, p. 2683–2691, 2000.

GRACEY, R. H.; GRANT, M. A. B.; GIESECKE, T. Evoked pain measures in fibromyalgia. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 4, p. 593–609, 2003.

GRACIA, C. R.; FREEMAN, E. W. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 45, n. 4, p. 585–597, 2018.

GUIDOZZI, F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. **Climacteric**, v. 16, n. 2, p. 514–519, 2013.

HARLOW, S. D.; GASS, M.; HALL, J. E.; et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, p. 1159–1168, 2012.

HERNANDEZ-LEON, A.; FERNÁNDEZ-GUASTI, A.; MARTÍNEZ, A.; et al. Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats. **Behavioural Brain Research**, v. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.005>, p. 166–4328, 2018.

HESS, R.; THURSTON, R. C.; HAYS, R. D.; et al. The impact of menopause on health-related quality of life: Results from the STRIDE longitudinal study. **Quality of Life**

**Research**, v. 21, n. 3, p. 535–544, 2012.

HEYMANN, R. E.; PAIVA, E. S.; MARTINEZ, J. E.; et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 467–476, 2017.

HSIAO, F. J.; WANG, S. J.; LIN, Y. Y.; et al. Altered insula–default mode network connectivity in fibromyalgia: a resting-state magnetoencephalographic study. **Journal of Headache and Pain**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2017.

INANICI, F.; YUNUS, M. B. History of fibromyalgia: Past to present. **Current Pain and Headache Reports**, v.8, n.5, p. 369–378, 2004.

JONES, G. T.; ATZENI, F.; BEASLEY, M.; et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, n. 2, p. 568–575, 2015.

KALLEINEN, N.; POLO, O.; HIMANEN, S. L.; JOUTSEN, A.; POLO-KANTOLA, P. The effect of estrogen plus progestin treatment on sleep: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in premenopausal and late postmenopausal women. **Climacteric**, v. 11, n. 3, p. 233–243, 2008.

KRAVITZ, H. M.; GANZ, P. A.; BROMBERGER, J.; et al. Sleep difficulty in women at midlife: A community survey of sleep and the menopausal transition. **Menopause**, v. 10, n. 1, p. 19–28, 2003.

KRAVITZ, H. M.; ZHENG, H.; BROMBERGER, J. T.; et al. An Actigraphy Study of Sleep and Pain in Midlife Women – The SWAN Sleep Study HHS Public Access. **Clinical Centers Massachusetts General Hospital PI PI PI. NIH Program Office: National Institute on Aging Marcia Ory National Institute of Nursing Research Central Laboratory New England Research Institutes Menopause**, v. 22, n. 7, p. 2012–710, 1994.

LAMPIO, L.; SAARESRANTA, T.; ENGBLOM, J.; POLO, O.; POLO-KANTOLA, P. Predictors of sleep disturbance in menopausal transition. **Maturitas**, v. 94, p. 137–142, 2016.

LEE, J. W.; LEE, K. E.; PARK, D. J.; et al. Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, 2017.

LISBOA, L. L.; UTIAN, W.; DA FONSECA FILHO, G. G.; DE AZEVEDO, G. D. Tradução, adaptação e validação da versão brasileira do questionário Utian Quality of Life para avaliação da qualidade de vida no climatério. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 37, n. 11, p. 520–525, 2015.

MARTÍNEZ-JAUAND, M.; SITGES, C.; FEMENIA, J.; et al. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in

fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*. v. 32, p.975–981, 2013.

NELSON, H. D. Menopause. **The Lancet**, 2008.

NOWAKOWSKI, S.; MATTHEWS, K. A.; VON KÄNEL, R.; HALL, M. H.; THURSTON, R. C. Sleep characteristics and inflammatory biomarkers among midlife women. **Sleep**, v. 41, n. 5, p. 1–9, 2018.

PAIVA, E. S.; HEYMANN, R. E.; REZENDE, M. C.; et al. A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): A validation study. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 8, p. 1199–1206, 2013. Springer London.

PAMUK, Ö. N.; ÇAKIR, N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. 6, p. 778–782, 2005.

PARUTHI, S.; BROOKS, L. J.; D'AMBROSIO, C.; et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 12, n. 11, p. 1549–1561, 2016.

PAUL-SAVOIE, E. Is the Deficit in Pain Inhibition in Fibromyalgia Influenced by Sleep Impairments? **The Open Rheumatology Journal**, v. 6, n. 1, p. 296–302, 2012.

PAUL-SAVOIE, E.; MARCHAND, S.; MORIN, M.; et al. Is the Deficit in Pain Inhibition in Fibromyalgia Influenced by Sleep Impairments? **The Open Rheumatology Journal**, v. 6, p. 296–302, 2012.

PERGER, E.; MATTALIANO, P.; LOMBARDI, C. Menopause and Sleep Apnea. **Maturitas**, v. 124, p. 35–38, 2019.

PERLIS, M. L.; GILES, D. E.; BOOTZIN, R. R.; et al. Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain, and arousability in fibromyalgia. **The International journal of neuroscience**, v. 89, n. 3–4, p. 265–80, 1997.

PINKERTON, J. A. V.; AGUIRRE, F. S.; BLAKE, J.; et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. **Menopause**, v. 24, n. 7, p. 728–753, 2017.

POLO-KANTOLA, P.; ERKKOLA, R.; HELENIUS, H.; IRJALA, K.; POLO, O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 178, n. 5, p. 1002–1009, 1998.

POMPEI, L. DE M.; MACHADO, R. B.; WENDER, M. C. O.; FERNANDES, C. E. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa. **Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)**, São Paulo: Leitura Médica, 2018.

REZENDE, M. C.; PAIVA, E. S.; HELFENSTEIN, M.; et al. EpiFibro-um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia-análise inicial de 500 mulheres. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 5, p. 382–387, 2013.

- ROIZENBLATT, S.; MOLDOFSKY, H.; BENEDITO-SILVA, A. A.; TUFIK, S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 222–230, 2001.
- SADREDDINI, S.; MOLAEEFARD, M.; NOSHAD, H.; ARDALAN, M.; ASADI, A. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 5, p. 350–355, 2008.
- SILVA, B. H.; MARTINEZ, D.; WENDER, M. C. O. A randomized, controlled pilot trial of hormone therapy for menopausal insomnia. **Archives of Women's Mental Health**, v. 14, n. 6, p. 505–508, 2011.
- SMITH, M. T.; EDWARDS, R. R.; MCCANN, U. D.; HAYTHOMTHWAITE, J. A. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. **Sleep**, v. 30, n. 4, p. 494–505, 2007.
- UTIAN, W. H.; JANATA, J. W.; KINGSBERG, S. A.; SCHLUCHTER, M.; HAMILTON, J. C. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society**, v. 9, n. 6, p. 402–410, 2002.
- WAXMAN, J.; MCSHERRY ZATSKIS, S. Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. **Postgraduate Medicine**, v. 80, n. 4, p. 165–171, 1986.
- WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care and Research**, v. 62, n. 5, p. 600–610, 2010.
- WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319–329, 2016.
- WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, v. 33, n. 2, p. 160–172, 1990.
- WU, Y.-L.; CHANG, L.-Y.; LEE, H.-C.; FANG, S.-C.; TSAI, P.-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 96, p. 89–97, 2017.
- XU, Q.; LANG, C. P. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause. **Menopause**, v. 21, n. 12, p. 1301–1318, 2014.
- YUNUS, M. B.; MASI, A. T.; ALDAG, J. C. Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFS): Multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other pain patients, and normal subjects. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 7, n. 1, p. 63–69, 1989.

## **APÊNDICE 1**

## APÊNDICE 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS:



## Ficha de coleta de dados:

Nome \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Renda Mensal Familiar: ( ) &lt; R\$1500 ( ) R\$1500-R\$3000

( ) R\$ 3000 – 4500 ( ) R\$ 4500 - R\$ 6000

( ) &gt; R\$ 6000

Tempo de menopausa (anos): \_\_\_\_ FM: \_\_\_\_

AGO: G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ C \_\_\_\_ A \_\_\_\_ ECT \_\_\_\_

Histerectomia: ( ) Sim ( ) Não

Ooforectomia: ( ) Unilateral; ( ) Bilateral; ( ) Não

**Atividade Física:**

( ) Não ( ) Sim

**Se sim, qual?**

( ) Caminhada

( ) Hidroginástica/ Ginástica

( ) Musculação

( ) Trabalho Doméstico por mais de 2h

( ) Outro. Informar qual: \_\_\_\_\_

**Frequência da Atividade Física:**

( ) 1-2 vezes por semana

( ) 3 a 4 vezes por semana

( ) 5 ou mais vezes por semana

**Tabagismo:**

( ) Não ( ) Sim

( ) 1 a 5 cig/dia

( ) 6 a 10 cig/ dia

( ) 10 a 20 cig/dia

( ) mais de 20 cig/dia

**Consumo de Cafeína (café):**

( ) Não ( ) Sim

quantas xícaras por dia?

( ) 1 a 2 xícaras

( ) 2 a 5 xícaras

( ) mais de 5 xícaras

**Consumo de Alcool:**

( ) Não ( ) Sim

Quantas doses por semana?

( ) 1-2 doses

( ) 3 a 4 doses

( ) 5 a 7 doses

( ) mais de 7 doses por semana

P: \_\_\_\_ (Kg) Estatura: \_\_\_\_ (cm);

PA: \_\_\_\_/\_\_\_\_

Faz uso de algum tipo de medicamento?

( ) Não

( ) Sim – Qual (is): \_\_\_\_\_

 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



História Mórbita Progressiva (HMP):

ID: \_\_\_\_\_

HMP	SIM	NÃO
DISTÚRPIO DO SONO CONHECIDO (APNEIA, MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS)		
DOENÇA PSIQUIÁTRICA OU NEUROLÓGICA		
PROBLEMAS CARDIACOS SIGNIFICANTES		
PROBLEMAS RENAIIS		
DISFUNÇÃO HEPÁTICA		
DIABETES (TIPO I)		
DIABETES (TIPO II)		
DOENÇAS REUMATOLÓGICAS (LÚPUS, ARTRITE REUMATOIDE)		
ASMA		
CÂNCER _____		
TROMBOSE AGUDA OU PRÉVIA		
SANGRAMENTO VAGINAL ANORMAL		

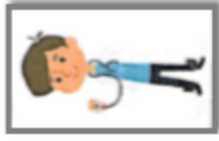
Exames / Laboratório	Data	Resultado
CO		
Ecografia		
Mamografia		
Hemograma		
Creatinina		
TSH		
Glicemia		
Colesterol Total		
HDL		
LDL		
Triglicerídeos		
TGO		
TGP		
Fosfatase Alcalina		

## **APÊNDICE 2**



## APÊNDICE 2 - FOLDER HIGIENE DO SONO:

13. AVALIE PERIODICAMENTE SUA SAÚDE



14. MANTENHA UMA AGENDA DE PREOCUPAÇÕES, ONDE POSSA ANOTAR DIARIAMENTE, ANTES DE SENTIR SONO, SUAS PREOCUPAÇÕES E PENDÊNCIAS;



ALGUMAS PESSOAS NATURALMENTE DORMEM **MENOS** QUE OUTRAS!

ISTO NÃO SIGNIFICA QUE DORMEM MAL

**HÁBITOS SAUDÁVEIS  
PARA HIGIENE DO  
SONO:**

**Informações importantes  
para melhorar a qualidade  
do sono e ser mais feliz.**

**FIBROMIALGIA E MENOPAUSA**  
DRA REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

CRM: 17919/PR

[fbromialgia.eh@gmail.com](mailto:fbromialgia.eh@gmail.com)

 985249405

**Hospital de Clínicas  
Universidade Federal do Paraná  
Programa de Pós-Graduação em  
Tocoginecologia**

1. ESTABELEÇA HORÁRIOS REGULARES DE SONO:



TENTE DORMIR E ACORDAR TODOS OS DIAS NO MESMO HORÁRIO, INCLUSIVE NOS FERIADOS E FINAIS DE SEMANA;

2. NÃO VÁ PARA A CAMA SEM SONO PARA TENTAR DORMIR. VÁ PARA A CAMA APENAS QUANDO ESTIVER COM SONO, INDEPENDENTE DO HORÁRIO EM QUE ISSO OCORRA;



3. NÃO PASSE O DIA PREOCUPANDO-SE COM A HORA DE DORMIR;



4. NÃO FIQUE CONTROLANDO O PASSAR DAS HORAS NO RELÓGIO;



5. EVITE O USO DE ESTIMULANTES, PRINCIPALMENTE



NOS PERÍODOS DA TARDE E NOTURNO (CAFÉ, COCA-COLA, CHÁ MATE, CHÁ PRETO, CHÁ VERDE, CHOCOLATE, CIGARRO, ENERGÉTICOS);

6. EVITE O CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS E OUTRAS DROGAS;



7. NÃO COCHILE DURANTE O DIA;



8. PROCURE FAZER REFEIÇÕES LEVES E NO MÁXIMO ATÉ DUAS

HORAS ANTES DE DORMIR. EVITE A INGESTÃO DE GRANDES VOLUMES DE LÍQUIDOS ANTES DE IR PARA A CAMA;



9. REALIZE ATIVIDADES FÍSICAS REGULARES E



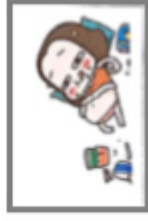
PREFERENCIALMENTE DURANTE O DIA (EVITE PRATICAR-LAS PRÓXIMO DA HORA DE DORMIR);

10. EVITE ATIVIDADES ESTIMULANTES À NOITE, COMO O USO DE



COMPUTADORES, TELEVISÃO, LEITURA

11. USE A CAMA APENAS PARA DORMIR (EVITE COMER, LER, ESTUDAR, TRABALHAR, ASSISTIR TV OU USAR O COMPUTADOR NA CAMA/QUARTO);



12. CERTIFIQUE-SE DO CONFORTO DE SEU QUARTO E DA QUALIDADE DE SEU COLCHÃO E TRAVESSEIRO. MANTENHA SEU QUARTO LIMPO, ORGANIZADO, AREJADO, SILENCIOSO E COM POUCA LUZ;

## **APÊNDICE 3**

## APÊNDICE 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO FM.



### ANEXOS:

#### 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE)

No período próximo a menopausa as mulheres podem experimentar uma variedade de sinais e sintomas que pioram a sua qualidade de vida, dentre eles a insônia, os fogachos (calorões), suores noturnos, secura vaginal, indisposição para o sexo entre outros.

Nós, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, Jaime Kulak Júnior e Rejane Camila Alvarenga Dias, estamos realizando um estudo e convidamos você, mulher entre 40 e 60 anos de idade, portadora de fibromialgia e que esteja entrando na fase do climatério, para investigar o efeito desses sintomas na sua qualidade de vida e quais seriam os efeitos da reposição hormonal sobre esses sintomas.

O título desse estudo é: "INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO SONO E NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES CLIMATÉRICAS PORTADORAS DE FIBROMIALGIA", e ele tem por objetivo comprovar se a terapia de reposição hormonal contribui com a melhora dos sintomas como calorões, suores noturnos, insônia, indisposição e principalmente a dor e o sono das pacientes portadoras de fibromialgia que estão apresentando sinais e sintomas da menopausa.

Com esse estudo, esclareceremos se o tratamento proposto contribui com a melhora da qualidade de vida das mulheres com fibromialgia, e você poderá se beneficiar com o tratamento. Entretanto, nem sempre você será beneficiada com o resultado da pesquisa, mas contribuirá para o avanço científico.

Caso você queira participar será uma das mulheres deste estudo. Além dos exames de rotina ginecológicos prévios ao uso do tratamento proposto (preventivo do câncer de colo de útero, mamografia, e ecografia pélvica), você fará exames de sangue. Também terá que preencher questionários que avaliam a sua Qualidade de Vida em geral, a intensidade de sua dor, e a Qualidade do seu Sono. No total serão 3 questionários, que você provavelmente vai demorar cerca de 20 minutos para respondê-los, e poderá fazê-lo numa sala já destinada para isso. Você pode se sentir constrangida com algumas perguntas dos questionários e se recusar a respondê-las, mas lembre-se que você terá um lugar com privacidade para fazê-lo e suas respostas nos farão compreender melhor seus sentimentos em relação ao seu problema.





Após realizar todos os exames e preencher os questionários, você receberá um medicamento hormonal para tratamento dos sintomas da menopausa, que consiste num gel, que você deverá aplicar sobre a pele seca, na quantidade e local que nós vamos orientar. Se você possuir útero, também vai fazer uso de uma cápsula que será ingerida todas as noites, para proteção do mesmo. Esses medicamentos já existem no mercado brasileiro e são usados com segurança no Brasil e no Exterior e você vai utilizá-los pelo período de 90 dias.

O tipo de terapia de reposição hormonal utilizada nesse estudo é seguro e já é comercializado no exterior e aqui no Brasil há muitos anos, mas eventualmente você poderá apresentar algum tipo de efeito colateral, tais como dores nas mamas, algum tipo de sangramento vaginal, inchaço e dores de cabeça, ou alguma irritação na pele onde se aplicou o gel, mas esses efeitos são raros e, na maior parte das vezes, passageiro. Caso você tenha alguma doença que contraindique o uso de hormônios femininos, você não poderá participar deste estudo, tais como ter tido câncer de mama ou do endométrio (camada interna no útero), estar apresentando algum sangramento vaginal diferente ou não explicado, ter alguma doença do fígado ou doenças autoimunes tais como lúpus ou artrite reumatoide, ou já ter tido algum tipo de trombose, derrame ou infarto.

Ao final dos 30 primeiros dias retornará ao ambulatório para que possamos saber como você está e para preencher novamente os mesmos questionários que você preencheu antes de iniciar o tratamento.

Depois da avaliação de 30 dias, continuará com o tratamento proposto por mais 60 dias, e retornará ao ambulatório para reavaliação e para retirar as medicações. Aos 90 dias será sua penúltima avaliação, com novo preenchimento de questionários. Depois desse período, você vai ficar sem usar a medicação por 30 dias, e responderá novamente os questionários.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento ou tratamento, que está assegurado.

Todo e qualquer dado coletado durante o estudo permanecerá confidencial. Seus dados e informações somente serão vistos pelos pesquisadores. Seus registros médicos podem ser revisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e



Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

---

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

---

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)  
Local e data

## **APÊNDICE 4**

## APÊNDICE 4 – TCLE GRUPO 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE) (Grupo controle)

No período próximo a menopausa as mulheres podem experimentar uma variedade de sinais e sintomas que pioram a sua qualidade de vida, dentre eles a insônia, os fogachos (calorões), suores noturnos, secura vaginal, indisposição para o sexo entre outros.

Nós, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, Jaime Kulak Júnior e Rejane Camila Alvarenga Dias, estamos realizando um estudo e convidamos você, mulher entre 40 e 60 anos de idade, SAUDÁVEIS E portadoras de fibromialgia e que estejam NA MENOPAUSA, para investigar o efeito desses sintomas na sua qualidade de vida e de sono e quais seriam os efeitos da reposição hormonal sobre esses sintomas.

O título desse estudo é: "INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO SONO E NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES CLIMATÉRICAS PORTADORAS DE FIBROMIALGIA", e ele tem por objetivo comprovar se a terapia de reposição hormonal contribui com a melhora dos sintomas como calorões, suores noturnos, indisposição e principalmente a dor e os distúrbios do sono das pacientes portadoras de fibromialgia que estão apresentando sinais e sintomas da menopausa.

Com esse estudo, esclareceremos se o tratamento proposto contribui com a melhora da qualidade de vida das mulheres com fibromialgia, e você poderá se beneficiar com o tratamento. Entretanto, nem sempre você será beneficiada com o resultado da pesquisa, mas contribuirá para o avanço científico.

Caso você queira participar, será uma das mulheres do grupo controle deste estudo. Além dos exames de rotina ginecológicos prévios ao uso do tratamento proposto (preventivo do câncer de colo de útero, mamografia, e ecografia pélvica), você fará exames de sangue. Também terá que preencher questionários que avaliam a sua Qualidade de Vida em geral e a Qualidade do seu Sono. No total serão 2 questionários, que você provavelmente vai demorar cerca de 20 minutos para respondê-los, e poderá fazê-lo numa sala já destinada para isso. Você pode se sentir constrangida com algumas perguntas dos questionários e se recusar a respondê-las, mas lembre-se que você terá um lugar com privacidade para fazê-lo e suas respostas nos farão compreender melhor seus sentimentos em relação ao seu problema.

Após realizar todos os exames e preencher os questionários, você receberá um medicamento hormonal para tratamento dos sintomas da menopausa, que consiste num gel, que você deverá aplicar sobre a pele seca, na quantidade e local que nós vamos orientar. Se você possuir útero, também vai fazer uso de uma cápsula que será ingerida





todas as noites, para proteção do mesmo. Esses medicamentos já existem no mercado brasileiro e são usados com segurança no Brasil e no Exterior e você vai utilizá-los pelo período de 90 dias.

O tipo de terapia de reposição hormonal utilizada nesse estudo é seguro e já é comercializado no exterior e aqui no Brasil há muitos anos, mas eventualmente você poderá apresentar algum tipo de efeito colateral, tais como dores nas mamas, algum tipo de sangramento vaginal, inchaço e dores de cabeça, ou alguma irritação na pele onde se aplicou o gel, mas esses efeitos são raros e, na maior parte das vezes, passageiros. Caso você tenha alguma doença que contraindique o uso de hormônios femininos, você não poderá participar deste estudo, tais como ter tido câncer de mama ou do endométrio (camada interna no útero), estar apresentando algum sangramento vaginal diferente ou não explicado, ter alguma doença do fígado ou doenças autoimunes tais como lúpus ou artrite reumatoide, ou já ter tido algum tipo de trombose, derrame ou infarto.

Ao final dos 30 primeiros dias retornará ao ambulatório para que possamos saber como você está e para preencher novamente os mesmos questionários que você preencheu antes de iniciar o tratamento.

Depois da avaliação de 30 dias, continuará com o tratamento proposto por mais 60 dias, e retornará ao ambulatório para reavaliação e para retirar as medicações. Aos 90 dias será sua penúltima avaliação, com novo preenchimento de questionários. Depois desse período, você vai ficar sem usar a medicação por 30 dias, e responderá novamente os questionários.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento ou tratamento, que está assegurado.

Todo e qualquer dado coletado durante o estudo permanecerá confidencial. Seus dados e informações somente serão vistos pelos pesquisadores. Seus registros médicos podem ser revisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e autoridades para verificar se os procedimentos do estudo estão de acordo com as normas vigentes.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.



Os resultados desse estudo serão publicados na literatura médica, mas seu nome e todas as suas informações pessoais não serão reveladas. As informações coletadas permanecerão confidenciais, serão arquivadas e mantidas por 5 anos, após o término da sua participação neste estudo.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você poderá receber um valor em dinheiro para custear seu transporte até o local onde será avaliada. Você terá a garantia de que problemas relacionados ao tratamento proposto e decorrentes do estudo serão tratados no ambulatório de climatério e fibromialgia do Hospital de Clínicas do Paraná ou do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Se você tiver alguma pergunta sobre o estudo, ou estiver com algum problema relacionado ao tratamento proposto, por favor contate os pesquisadores, Rejane Camila Alvarenga Dias no Ambulatório de reumatologia do Hospital de Clínicas, nas terças-feiras, das 8h às 12h, ou no ambulatório de fibromialgia do Hospital Evangélico, nas quartas-feiras, das 13:30h às 17h, ou pelo telefone (41)985097900.

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

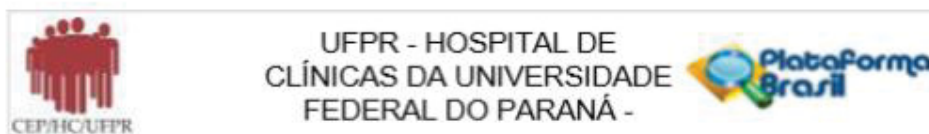
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)  
Local e data

--	--

**ANEXO 1**

## ANEXO 1 - PARECERES DO CEP-HC/UFPR E HUEM:



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Influência da Terapia Hormonal no Sono e na Qualidade de Vida de Mulheres Climatéricas Portadoras de Fibromialgia

**Pesquisador:** Jaime Kulak Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 85415518.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.816.105

#### Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo com intervenção e controle antes e depois da intervenção, que avaliará mulheres na pós-menopausa com fibromialgia para avaliar o efeito da TRH sobre os sintomas fibromiálgicos, através de questionários para preenchimento não assistido, prévia e posteriormente à intervenção.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar se a terapia hormonal do climatério pode influenciar positiva ou negativamente os índices de qualidade de vida, de sono e a dor de pacientes portadoras de fibromialgia

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Benefícios

a) Quais os benefícios, diretos ou indiretos, para a população estudada e a sociedade?

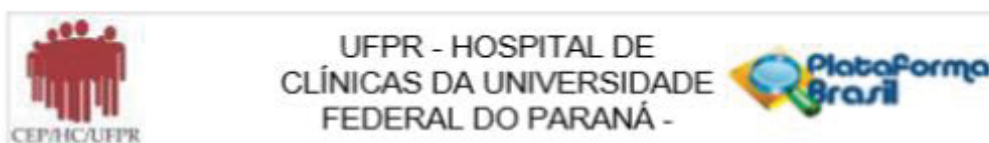
A compreensão da relação do climatério com a fibromialgia, e os efeitos da terapia hormonal nessas pacientes é o benefício principal.

##### Riscos

a) Quais os riscos inerentes ou decorrentes da pesquisa?

A aplicação dos questionários pode trazer algum tipo de desconforto ou constrangimento por apresentarem perguntas de foro íntimo.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 161  
**Bairro:** Alto da Glória  
**CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.816.165

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto já avaliado anteriormente necessitava de algumas correções na metodologia, o que foi providenciado pelos investigadores

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Corretos

**Recomendações:**

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto pode ser aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

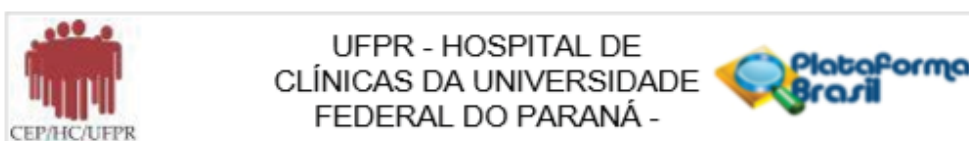
É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1013503.pdf	20/08/2018 17:56:00		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_resposta_cep_junho.pdf	20/08/2018 17:54:35	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br





Continuação do Parecer: 2.816.165

Declaração de Pesquisadores	carta_industria_farmaceutica.pdf	20/06/2018 17:54:22	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_junho.pdf	20/06/2018 17:53:43	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_resposta_parecer_cep.pdf	25/04/2018 18:15:55	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_revisado.pdf	25/04/2018 18:11:19	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	checklist_documental.pdf	25/04/2018 18:04:17	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.pdf	25/04/2018 18:02:46	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_comite_etica_tocoginecologia.pdf	15/03/2018 13:22:29	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_resposta_pesquisador_CEP.pdf	13/03/2018 11:44:00	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_responsabilidade_pesquisa.pdf	10/03/2018 13:15:00	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	qualificacao_pesquisadores.pdf	28/02/2018 17:37:50	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_confidencialidade.pdf	28/02/2018 17:37:20	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declar_tocogineco_hc.pdf	28/02/2018 17:36:47	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declar_orientador.pdf	28/02/2018 17:35:57	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declar_inst_coparticipante.pdf	28/02/2018 17:35:16	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declar_reumato_huec.pdf	28/02/2018 17:33:00	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_servico_ginecologia_hc.pdf	11/01/2018 15:47:52	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	11/01/2018 15:45:02	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_uso_especifico_dados_coletados.pdf	11/10/2017 17:17:48	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_tomar_publico_resultados.pdf	11/10/2017 17:17:17	Jaime Kulak Junior	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

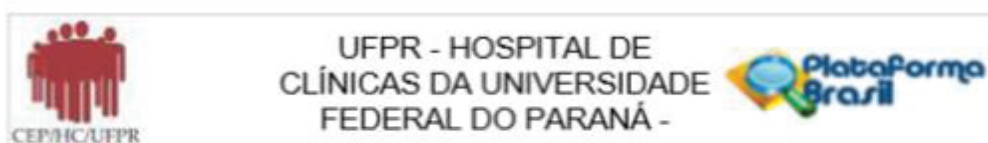
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.816.165

Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromisso_pesquisadores.pdf	11/10/2017 17:16:59	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	oficio_encaminhamento_pesquisador.pdf	11/10/2017 17:16:37	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_servico_reumato_hc.pdf	11/10/2017 17:09:34	Jaime Kulak Junior	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 13 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**maria cristina sartor**  
 (Coordenador)

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA  
BENEFICENTE DE CURITIBA -  
PR**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Influência da Terapia Hormonal no Sono e na Qualidade de Vida de Mulheres Climatéricas Portadoras de Fibromialgia

**Pesquisador:** Jaime Kulak Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 85415518.0.3001.0103

**Instituição Proponente:** Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.834.387

**Apresentação do Projeto:**

Embora os mecanismos fisiopatológicos que delimitam a Fibromialgia ainda permaneçam desconhecidos, alguns estudos epidemiológico tem revelado o papel da deficiência estrogênica como potencial iniciador ou agravador dos sintomas de pacientes com fibromialgia. Dentre esses sintomas incluem-se os distúrbios do sono, que é um fator comum em pacientes climatéricas ou com fibromialgia. Esse estudo vai avaliar a influência do climatério na qualidade de vida de pacientes com fibromialgia e qual seria o papel da terapia hormonal nesses casos.

**Hipótese:**

A Terapia de Reposição Hormonal pode trazer melhora na qualidade de vida e de sono de mulheres portadoras de fibromialgia. O presente estudo é um estudo prospectivo, com intervenção e com controle antes e depois da intervenção. O grupo estudado serão 60 mulheres portadoras de fibromialgia, e que estejam na menopausa (última menstruação há um ano ou mais). Serão utilizados questionários para preenchimento não assistido prévia e posteriormente à intervenção. A análise posterior acontecerá em 4 momentos, com 30, 60, 90 e 120 dias.

Este estudo irá recrutar mulheres portadoras de fibromialgia em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital de Clínicas e Hospital Evangélico de Curitiba, estáveis em seu tratamento, mas que estejam experimentando uma piora do quadro devido a associação de sintomas climatéricos, tais como sintomas vaso motores, transtornos do humor e insônia. Serão

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770

**Bairro:** Bigorrilho

**CEP:** 80.730-000

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3240-5570

**Fax:** (41)3240-5584

**E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br



**SOCIEDADE EVANGÉLICA  
BENEFICENTE DE CURITIBA -  
PR**



Continuação do Parecer: 2.834.387

entrevistadas e preencherão questionários de qualidade de vida e de sono, e posteriormente serão submetidas a terapia hormonal estrogênica ou estroprogestogênica (se histerectomizadas ou não), a fim de se avaliar qual o efeito da terapia hormonal na qualidade de vida global dessas pacientes. Essas avaliações acontecerão em 0, 30, 90

e 120 dias. Para avaliação da qualidade de sono se utilizará o PSQI-BR (Pittsburg Sleep Quality Index-Brasil) e para avaliação da qualidade de vida o UQOL-BR (Utian quality of life – Brasil) e FIQ – BR (Fibromyalgia Index Quality – Brasil)

**Critério de Inclusão:**

Pacientes portadoras de fibromialgia, com idade entre 40 e 60 anos de idades, em acompanhamento nos ambulatorios de fibromialgia, menopausadas (última menstruação há pelo menos 1 ano) e que estejam apresentando sintomas climatéricos.

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídas do estudo as que não conseguirem compreender e responder os questionários em decorrência de limitações cognitivas ou idiomáticas, as que apresentarem outras doenças reumatológicas autoimunes associadas (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, etc), as que estão utilizando recursos auxiliares de marcha, e as que possuem contraindicações absolutas a terapia de reposição hormonal (câncer de mama, câncer de endométrio, tromboembolismo agudo ou prévio, hepatopatia aguda e/ou grave, cardiopatia grave e sangramento uterino sem causa diagnosticada)

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar se a terapia hormonal do climatério pode influenciar positiva ou negativamente os índices de qualidade de vida de mulheres portadoras de fibromialgia

**Objetivo Secundário:**

Avaliar se a terapia hormonal pode melhorar a qualidade de sono e a dor de pacientes climatéricas portadoras de fibromialgia

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A aplicação dos questionários pode trazer algum tipo de desconforto ou constrangimento por apresentarem perguntas de foro íntimo. Algumas mulheres poderão experimentar algum tipo de efeito colateral relacionado ao uso da terapia hormonal. Os mais comuns seriam sangramentos (spottings) e leucorreias. Os menos comuns seriam mastodinia, agravamento de tumores estrógeno dependentes, dores de cabeça, vertigem, sonolência, sensação de inchaço, alteração do

<b>Endereço:</b> Rua Padre Anchieta, 2770	<b>CEP:</b> 80.730-000
<b>Bairro:</b> Bigorrilho	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> CURITIBA
<b>Telefone:</b> (41)3240-5570	<b>Fax:</b> (41)3240-5584
	<b>E-mail:</b> comite.etica@fepir.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA  
BENEFICENTE DE CURITIBA -  
PR**



Continuação do Parecer: 2.834.387

peso, irritação da pele no local da aplicação do gel de estradiol, rash cutâneo. Para isso elas serão avaliadas mensalmente a fim de serem orientadas a respeito, e se os sintomas forem extremamente desagradáveis ou graves o tratamento será suspenso

**Benefícios:**

A compreensão da relação do climatério com a fibromialgia, e os efeitos da terapia hormonal nessas pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Todas as autorizações foram apresentadas e as pacientes que aceitarem a participação no estudo terão acompanhamento pelo serviço de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas de Curitiba

Projeto aprovado previamente pelo CEP da UFPR - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, manifesto pela aprovação do projeto de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770

**Bairro:** Bigorriño

**CEP:** 80.730-000

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3240-5570

**Fax:** (41)3240-5584

**E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA  
BENEFICENTE DE CURITIBA -  
PR**



Continuação do Parecer: 2.834.387

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_junho.pdf	20/06/2018 17:53:43	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_revisado.pdf	25/04/2018 18:11:19	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.pdf	25/04/2018 18:02:46	REJANE CAMILA ALVARENGA DIAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 21 de Agosto de 2018

Assinado por:

**ANA CRISTINA LIRA SOBRAL**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770

**Bairro:** Bigorrilho

**CEP:** 80.730-000

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3240-5570

**Fax:** (41)3240-5584

**E-mail:** comite.etica@lepar.edu.br

**ANEXO 2**

## ANEXO 2 – REGISTRO PLATAFORMA REBEC (REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS)



Rojane Dias <rojanecadias@gmail.com>

### Approved Submission - RBR-24bbzs

1 mensagem

registrorebec@gmail.com <registrorebec@gmail.com>

23 de março de 2020 19:29

Para: rojanecadias@gmail.com, rebec@icict.fiocruz.br, dtostes@gmail.com

Url do registro(trial url):<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-24bbzs/>  
Numero de Registro (Register Number):RBR-24bbzs

Prezado Registrante,

Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão.

Por favor, não hesite em contactar-nos.

Cordialmente,

ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS  
Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807  
Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360  
Tel: +55(21)3882-9227  
[www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www.ensaiosclinicos.gov.br)

Dear Registrant,

We are pleased to inform you that your study registered on the Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) has been published.

The ReBEC staff thank you for your subscription and, we are at your entire disposal to clarify any questions that may arise and/or in the event you need to update records or even a new submission. Please do not hesitate in contacting us in case of any doubt.

Sincerely,

ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS  
Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807  
Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360  
Tel: +55(21)3882-9227  
[www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www.ensaiosclinicos.gov.br)

**ANEXO 3**

## ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA – REVISADO (FIQ-R)

### QUESTIONARIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA (FIQ)

Nome.....DATA.....OR.....

Marque quanto a sua fibromialgia dificultou para executar as atividades abaixo relacionadas, nos últimos 7 dias:											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Escovar ou pentear os cabelos											
Caminhar por 20 minutos sem parar											
Preparar uma refeição caseira											
Passar aspirador de pó ou esfregar ou varrer o chão											
Levantar e carregar uma sacola de mercado cheia											
Subir um lance de escada											
Trocar a roupa de cama											
Ficar sentado(a) continuamente por 45 minutos											
Sair para compras de comida ou de roupas											
Marque como a sua fibromialgia afetou sua capacidade funcional nos últimos 7 dias:											
	0 Nunca	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Sempre
Fui impedido (a) de finalizar a maioria de minhas tarefas/objetivos da semana											
Marque como a sua fibromialgia afetou o seu bem-estar nos últimos 7 dias:											
Sentiu-se totalmente dominado(a) pelos sintomas de fibromialgia											
Para cada uma das 10 questões abaixo, marque o grau de intensidade dos seus sintomas nos últimos 7 dias:											
Intensidade da dor:	0 Sem Dor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Muita dor
Grau de disposição:	0 Disposto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Indisposto
Rigidez:	0 Nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Intensa
Qualidade do sono:	0 Descansado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Cansado
Grau de depressão (Tristeza):	0 Nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Muito Triste
Problemas de memória:	0 Boa	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Frac
Grau de ansiedade:	0 Nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ansioso
Grau de dolorimento à palpação:	0 Nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Muito Dolorido
Problemas de equilíbrio:	0 Com Equilíbrio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Sem Equilíbrio
Sensibilidade ao ambiente externo levando em consideração: ruídos altos, luzes fortes, cheiros ou o frio	0 Nada		2	3	4	5	6	7	8	9	10 Sensível





## ANEXO 4 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA FM - COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA – CAR 2016.

CRITÉRIOS MODIFICADOS DE FIBROMIALGIA DE 2016:			
1-Índice de Dor Generalizada (IDG) > ou = 7 E Escala de Gravidade de Sintomas (EGS) > ou = 5 OU IDG 4-6 E EGS > ou = 9			
2-Dor generalizada, definida como dor em pelo menos 4 de 5 regiões – dor em mandíbula, tórax e abdome não estão incluídas na definição de dor generalizada			
3-Sintomas geralmente presentes por pelo menos por 3 meses			
*O diagnóstico de fibromialgia é válido, independentemente de outros diagnósticos. O diagnóstico de fibromialgia não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes			
<b>ÍNDICE DE DOR GENERALIZADA - IDG (ANOTAR O NÚMERO DE REGIÕES EM QUE O PACIENTE TEVE DOR NA ÚLTIMA SEMANA):</b>			
<b>REGIÃO SUPERIOR ESQUERDA (1):</b>		<b>REGIÃO SUPERIOR DIREITA (2):</b>	
MANDÍBULA ESQUERDA		MANDÍBULA DIREITA	
CINTURA ESCAPULAR ESQUERDA		CINTURA ESCAPULAR DIREITA	
BRAÇO ESQUERDO		BRAÇO DIREITO	
ANTEBRAÇO ESQUERDO		ANTEBRAÇO DIREITO	
<b>REGIÃO INFERIOR ESQUERDA (3):</b>		<b>REGIÃO INFERIOR DIREITA (4):</b>	
QUADRIL (NÁDEGA OU TROCÂTER) ESQUERDO		QUADRIL (NÁDEGA OU TROCÂTER) DIREITO	
COXA ESQUERDA		COXA DIREITA	
PERNA ESQUERDA		PERNA DIREITA	
<b>REGIÃO AXIAL (5):</b>			
PESCOÇO			
REGIÃO DORSAL			
REGIÃO LOMBAR			
TÓRAX			
ABDOME			
<b>TOTAL IDG (0-19):</b>			
<b>ESCORE DE GRAVIDADE DOS SINTOMAS - EGS:</b>			
	0	1	2
FADIGA			
SONO NÃO REPARADOR			
SINTOMAS COGNITIVOS			
	0	1	
CEFALEIA			
DOR OU CÓLICA EM ABDOME INFERIOR			
DEPRESSÃO			
<b>TOTAL EGS (0-12):</b>			
<b>ESCORE TOTAL DE GRAVIDADE DA FIBROMIALGIA (&gt; OU = 12):</b>			



## ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DE UTIAN – UQOL



4. UQOL-BR:

ID: \_\_\_\_\_

Utian Quality of Life Scale – Escala de Qualidade de Vida de Utian

Por gentileza, avalie o grau com que você concorda com as seguintes afirmações, conforme elas se aplicam a você no último mês.

Por favor circule sua resposta usando a tabela abaixo:

1	2	3	4	5
Falso	Moderadamente Falso	Moderadamente Verdadeiro	Verdadeiro	Muito Verdadeiro

1	Sou capaz de controlar coisas na minha vida que são importantes para mim.	1	2	3	4	5
2	Eu me sinto motivada pelo meu trabalho.	1	2	3	4	5
3	Acredito que meu trabalho traz benefícios para a sociedade.	1	2	3	4	5
4	Eu não estou satisfeita com minha vida sexual.	1	2	3	4	5
5	Eu estou satisfeita com minha vida amorosa.	1	2	3	4	5
6	Tenho recebido reconhecimento pessoal na minha comunidade ou no meu trabalho.	1	2	3	4	5
7	Estou infeliz com minha aparência (física e estética).	1	2	3	4	5
8	A minha dieta não está equilibrada nutricionalmente.	1	2	3	4	5
9	Tenho controle sobre meus hábitos alimentares.	1	2	3	4	5
10	Eu pratico atividade física três ou mais vezes na semana, rotineiramente.	1	2	3	4	5
11	Eu geralmente estou depressiva.	1	2	3	4	5
12	Eu tenho ansiedade frequentemente.	1	2	3	4	5



13	Sinto que a maioria das coisas que acontecem comigo estão fora do meu controle.	1	2	3	4	5
14	Estou satisfeita com a frequência de minhas relações sexuais.	1	2	3	4	5
15	Atualmente, eu sinto desconforto físico ou dor durante a relação sexual.	1	2	3	4	5
16	Acredito que não tenho controle sobre minha saúde física e corporal.	1	2	3	4	5
17	Tenho orgulho das minhas realizações profissionais	1	2	3	4	5
18	Considero minha vida estimulante.	1	2	3	4	5
19	Continuo a estabelecer novos objetivos pessoais para minha vida.	1	2	3	4	5
20	Tenho esperança de que coisas boas acontecerão na minha vida.	1	2	3	4	5
21	Eu me sinto fisicamente bem (saudável).	1	2	3	4	5
22	Eu me sinto em boa forma física.	1	2	3	4	5
23	Continuo a estabelecer novos objetivos profissionais para mim.	1	2	3	4	5



## ANEXO 6 – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI)



ID: \_\_\_\_\_

## PSQI –BR: ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURG

**INSTRUÇÕES:**

AS SEGUINTE PERGUNTAS SÃO RELATIVAS AOS SEUS HÁBITOS DE SONO DURANTE O ÚLTIMO MÊS SOMENTE. SUAS RESPOSTAS DEVEM INDICAR A LEMBRANÇA MAIS EXATA DA MAIORIA DOS DIAS E NOITES DO ÚLTIMO MÊS.

POR FAVOR, RESPONDA A TODAS AS PERGUNTAS:

1. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, QUE HORAS VOCÊ COSTUMA IR SE DEITAR À NOITE?  
HORA USUAL DE DEITAR \_\_\_\_\_
2. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, QUANTOS MINUTOS VOCÊ GERALMENTE LEVOU PARA CONSEGUIR DORMIR À NOITE?  
NÚMERO DE MINUTOS \_\_\_\_\_
3. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, QUE HORAS VOCÊ SE LEVANTOU DE MANHÃ?  
HORA USUAL DE LEVANTAR \_\_\_\_\_
4. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, QUANTAS HORAS VOCÊ CONSEGUIU DORMIR EM MÉDIA? (SEM CONTAR O TEMPO QUE VOCÊ FICOU DEITADO SEM CONSEGUIR DORMIR). HORAS DE SONO POR NOITE \_\_\_\_\_

PARA CADA UMA DAS QUESTÕES RESTANTES, MARQUE A MELHOR (UMA) RESPOSTA. POR FAVOR, RESPONDA A TODAS AS QUESTÕES.

5. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ:

a) DEITOU E NÃO CONSEGUIU ADORMECER EM ATÉ 30 MINUTOS  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

b) ACORDOU NO MEIO DA NOITE OU DE MANHÃ MUITO CEDO  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

c) PRECISOU LEVANTAR PARA IR AO BANHEIRO  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_



ID: \_\_\_\_\_

**d) NÃO CONSEGUIU RESPIRAR  
NORMALMENTE**  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**e) TOSSIU OU RONCOU FORTE**  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**f) SENTIU MUITO FRIO**  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**g) SENTIU MUITO CALOR**  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**h) TEVE SONHOS RUINS**  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**i) TEVE DOR**  
 NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**j) TEVE ALGUMA OUTRA RAZÃO, ALÉM DAS ANTERIORES, QUE NÃO  
DEIXARAM VOCÊ DORMIR DIREITO?**

\_\_\_\_\_

COM QUE FREQUÊNCIA, DURANTE O ÚLTIMO MÊS, VOCÊ TEVE DIFICULDADE  
PARA DORMIR DEVIDO A ESSA RAZÃO?

NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

**6. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, COMO VOCÊ CLASSIFICARIA A QUALIDADE DO SEU  
SONO DE UMA MANEIRA GERAL?**

MUITO BOA \_\_\_\_\_  
 BOA \_\_\_\_\_  
 RUIM \_\_\_\_\_  
 MUITO RUIM \_\_\_\_\_

**7. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TOMOU  
MEDICAMENTO PARA LHE AJUDAR A DORMIR? (PRESCRITO PELO MÉDICO  
OU "POR CONTA PRÓPRIA")**

NÃO TOMEI MEDICAMENTO PARA DORMIR NENHUMA VEZ \_\_\_\_\_  
 MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_  
 3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_





ID: \_\_\_\_\_

8. NO ÚLTIMO MÊS, COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ TEVE DIFICULDADE DE FICAR ACORDADO DURANTE O DIA, ENQUANTO FAZIA UMA ATIVIDADE CORRIQUEIRA, COMO DIRIGIR, COMER OU ENQUANTO PARTICIPAVA DE UMA FESTA OU REUNIÃO DE AMIGOS OU DE TRABALHO, ESTUDO.

NÃO TIVE DIFICULDADE DE FICAR ACORDADO \_\_\_\_\_

MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_

1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

9. DURANTE O ÚLTIMO MÊS, QUÃO DIFÍCIL FOI PARA VOCÊ MANTER O ÂNIMO PARA FAZER SUAS ATIVIDADES DO DIA A DIA?

NÃO TIVE NENHUM PROBLEMA EM MANTER O ÂNIMO \_\_\_\_\_

UMA DIFICULDADE LEVE \_\_\_\_\_

UMA DIFICULDADE RAZOÁVEL \_\_\_\_\_

UMA DIFICULDADE GRANDE \_\_\_\_\_

10. VOCÊ TEM UM (A) PARCEIRO [ESPOSO (A)] OU COLEGA DE QUARTO?

NÃO \_\_\_\_\_

PARCEIRO OU COLEGA, MAS EM OUTRO QUARTO \_\_\_\_\_

PARCEIRO NO MESMO QUARTO, MAS NÃO NA MESMA CAMA \_\_\_\_\_

PARCEIRO NA MESMA CAMA \_\_\_\_\_

SE VOCÊ TEM UM PARCEIRO OU COLEGA DE QUARTO, PERGUNTE A ELE/ELA COM QUE FREQUÊNCIA, NO ÚLTIMO MÊS, VOCÊ TEVE ...

- (a) RONCO FORTE

NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_

MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_

1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

- (c) CONTRAÇÕES OU PUXÕES

NAS PERNAS ENQUANTO DORMIA

NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_

MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_

1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

- (b) LONGAS PARADAS NA RESPIRAÇÃO ENQUANTO DORMIA

NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_

MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_

1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

- (d) EPISÓDIOS DE DESORIENTAÇÃO OU CONFUSÃO DURANTE O SONO

NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_

MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_

1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

- (e) ALGUMA OUTRA ALTERAÇÃO (INQUIETAÇÃO) ENQUANTO VOCÊ DORMIA; POR FAVOR, DESCREVA \_\_\_\_\_

NENHUMA NO ÚLTIMO MÊS \_\_\_\_\_

MENOS DE 1 VEZ/ SEMANA \_\_\_\_\_

1 OU 2 VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_

3 OU MAIS VEZES/ SEMANA \_\_\_\_\_





## ANEXO 7 – ARTIGO PUBLICADO

Received: 27 June 2019 | Revised: 19 August 2019 | Accepted: 29 August 2019

DOI: 10.1111/1756-185X.13713

## REVIEW

International Journal of  
Rheumatic Diseases

WILEY

## Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: Is there a relationship? A literature review

Rejane Camila Alvarenga Dias<sup>1</sup> | Jaime Kulak Junior<sup>1</sup> |  
Eloise Haydeê Ferreira da Costa<sup>2</sup> | Renato Mitsunori Nishihara<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Post Graduate Program in Gynecology and  
Obstetrics, Federal University of Paraná,  
Curitiba, Brazil<sup>2</sup>Department of Medicine, Evangelical  
Mackenzie University, Curitiba, Brazil<sup>3</sup>Department of Medicine, Positivo  
University, Curitiba, Brazil

## Correspondence

Renato Mitsunori Nishihara, Medicine  
Department, Evangelical Mackenzie  
University, R. Padre Agostinho, 2770,  
Curitiba 80730-000, Brazil.  
Email: renatonishihara@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Fibromyalgia (FM) symptoms worsen in a significant portion of patients with the onset of menopause. Some patients report that their symptoms begin after menopause, suggesting a relationship between these entities. Sleep disturbance is a common condition in FM and menopause, and it is associated with chronic pain.**Methods/Objectives:** Several electronic databases were searched, from the first available year to April 2018 to evaluate the publications that assessed the effects of menopause and sleep disturbance on the appearance or worsening of FM and the role of hormone therapy for these patients.**Results:** The results are summarized in three tables. The objective sleep patterns of FM patients included high sleep latency, frequent arousals and intrusion of alpha wave sleep and NREM (non-rapid eye movement) sleep in delta sleep. Poor sleep during menopause is more frequent in late perimenopause and surgical menopause, and may be related to vasomotor symptoms or not. Hormone therapy exerted a positive effect on subjective sleep quality of symptomatic menopausal women. Studies have shown a high association between FM and early and surgical menopause. Raloxifene exerted a positive effect on pain and sleep in FM patients; however one study that analyzed the effects of transdermal estrogen therapy found no improvement in subjective and objective parameters of pain.**Conclusion:** Further studies are needed to elucidate the nature of the association between menopause, sleep and persistent pain syndromes, such as FM, showing the role of hormone therapy in prospective placebo-controlled trials.

## KEYWORDS

climacteric, fibromyalgia, hormone replacement therapy, menopause, sleep wake disorder

## 1 | INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM), which is characterized by the presence of persistent and widespread pain associated with multiple clinical symptoms such as sleep disturbance, fatigue, cognitive dysfunction, and depression, is one of the commonest diagnoses in rheumatologic

outpatient clinics.<sup>1</sup> The understanding of FM has changed from a predominantly peripheral musculoskeletal pathology to a centralized pain state, a maladaptive pain amplification through a variety of different mechanisms. This does not deny the contribution of peripheral nociceptive mechanisms, but these individuals feel more pain than would normally be expected based on the degree of



nociceptive input.<sup>2</sup> Recent studies have shown that FM is influenced by both genetics and epigenetics, and it is triggered by environmental factors, stress, and physical or emotional trauma.<sup>3,4</sup> FM has a prevalence of 2%–8%, and this variation depends on the diagnostic criteria used (American College of Rheumatology [ACR] criteria, 1990 or 2010 or 2010 revised).<sup>1</sup> Brazil has an estimated prevalence rate of 2.5%–4.4%,<sup>5,6</sup> and there is evidence of greater prevalence of FM among midlife women, suggesting a possible role of the decrease in hormone levels in developing or worsening FM symptoms.<sup>1</sup>

Poor sleep has been reported in almost 90% of subjects with FM. Sleep and FM exhibit a reciprocal relationship, so quality of sleep worsens with the severity of FM symptoms.<sup>7</sup> Studies have demonstrated that deprivation of some stages of NREM (non-rapid eye movement) sleep can lead to painful musculoskeletal symptoms and intense muscular tenderness.<sup>8</sup>

Women are more susceptible to sleep disturbance than men, and this disturbance intensifies after the 5th decade.<sup>9</sup> However, the literature does not clarify if such sleep alterations are related to hormonal changes, age, psychosocial stressors or symptoms accompanying menopause, such as hot flashes. These symptoms can initiate, promote, or worsen sleep disturbance in this stage of life.<sup>10</sup> Certain drugs used for menopause can be an option for the treatment of these sleep disturbances.<sup>11</sup>

To date, no review has clarified the relation between FM, menopause, sleep, and hormone therapy (HT). Therefore, this review aimed to evaluate publications that observed the effects of menopause and sleep disturbance in establishing or aggravating FM, as well as the role of HT for these patients. This review also compared the methodologies of these studies, examined the diagnostic criteria used, evaluated quality of sleep (subjective or objective) pain intensity, and quality of life, and determined the role of the aforementioned menopause symptoms.

## 2 | METHODOLOGY

This research was performed via searching the principal databases PubMed, Scopus, Web of Science, and BV5-Biblioteca Virtual em Saúde (Health Virtual Library). Original research reports (up to April 2018) that correlated FM and sleep disturbances with climacteric and menopause were searched. The following keywords were used: "fibromyalgia", "sleep", "sleep wake disorders", "insomnia", "climacteric", "perimenopause", "menopause", "hormone therapy" and "estrogen replacement therapy".

First, 290 articles were obtained and analyzed. After thoroughly reading the titles and abstracts, we excluded the studies that contained other non-related research subjects, editorials, conferences, and all that were repeated in different databases.

After the first selection a total of 39 articles were included in this review.

Some papers focused on assessing the effects of hormonal alterations on symptom intensity of patients with FM. Others assessed subjective or objective sleep quality in patients with FM, through

questionnaires, polysomnography (PSG), or actigraphy (AG), to determine predictors of poor sleep. The lack of consistency among the parameters used by the different investigators in their evaluations was noteworthy. Roughly, the papers could be grouped into three main lines of analysis: "FM and sleep disturbance", "sleep disturbance and menopause" and "FM and menopause".

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Fibromyalgia and sleep disturbance

The relationship between FM and sleep disorders is well established. Even before FM was recognized as a clinical condition by the World Health Organization, sleep disturbance was associated with widespread pain and fatigue, the classical triad of symptoms that characterized FM, with great specificity and sensitivity.<sup>12</sup> In the 2010 research, which gave rise to the ACR revised diagnostic criteria of FM, the presence of non-restorative sleep was the second most important factor to differentiate FM from the control cases, and widespread pain was determined to be the principal symptom in the diagnosis of FM.<sup>13</sup> Despite these findings, the studies where not designed to properly clarify the nature of this association.

The studies that evaluated sleep and FM are listed in Table 1.

### 3.2 | Discussion

Seven studies were selected for this topic, and all made an objective evaluation of sleep through PSG. However, the obtained results were divergent, which may be due to variations in methodology. Klerman et al<sup>14</sup> evaluated changes in circadian rhythm markers in patients with FM compared with healthy controls. They used PSG but did not describe their findings. Their results suggested that changes in circadian rhythm are not associated with pain, fatigue, subjective sleep disturbance, or cognitive disturbances.

In 2001, Roizenblatt<sup>15</sup> analyzed the characteristics of different alpha sleep patterns in patients with FM using PSG. Different patterns of alpha wave intrusion in the NREM phases of sleep were found, and painful symptoms of FM and poor subjective quality of sleep were correlated. In 2015, Rosenfeld also evaluated PSG and quantitative electroencephalogram (qEEG) in FM patients, to measure the delta and alpha events frequency power, during NREM sleep. The D/A ratio was calculated by dividing total delta events (D) by total alpha events (A) for each patient's entire NREM sleep time to produce a single number. He found significant differences in the qEEG ratio of delta to alpha frequency power, which was 95% specific for FM, when  $\leq 1$ , compared to a control population. He also found obstructive sleep apnea in 45% of the participants and conclude that PSG with EEG should be performed on those with severe symptoms to properly diagnose breathing sleep disorders and quantify D/A, which was considered a trusted marker of FM.<sup>16</sup>

Unlike Roizenblatt, Chervin could not identify alpha intrusions in NREM sleep. In his study, PSG measures showed nonspecific evidence of mild sleep disturbance, such as increased number of shifts

TABLE 1 Summary of the studies that analyzed fibromyalgia and sleep

Author	Dx FM	Objectives	Participants	Methodology	Results	Comments
Röckenblatt et al. <sup>18</sup> 2001 - Arthritis and Rheumatism	ACR-1990	Characterize the patterns of alpha EEG sleep and their associations with pain and sleep in FM patients	40 FM and 43 HC post-menopausal	Pain and QS QT BDI PSQ, TST, SL, SE, %S2 (TST); SWs; AI.	FM > % 1 N-REM 5 + FM > $\alpha$ AI 5 2 N-REM 5 and SWs; FM < SQS and > pain FM > a phasic/tonic pattern than HC 72% FM painful symptoms worse after sleep and > number of tender points	Evaluations of sleep by EEG can help to identify the sleep & intru- sions in Q with severe symptoms. These findings may be useful in selecting appropriate therapeutic modalities.
Klerman et al. <sup>16</sup> 2001 - Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	ACR-1990	Assess the cortisol level, melatonin level and CBT in FM compared with HC	10 FM and 12 HC -pre-menopausal	Self-rated pain scores Interview from DSM-IV FIQ AT 3 weeks/ PSG 3 nights. Cortisol, melatonin level and CBT	FIQ > FM Cortisol/melatonin level and CBT were similar in both FM > pain and stiffness	Results suggest that abnormalities in circadian phase do not con- tribute to the pathophysiology of fibromyalgia
Landis et al. <sup>14</sup> 2003 - Brain, Behavior and Immunity	ACR-1990	Compare pain, psychic variables, SQ, and indicators of immune system functioning in midlife women with FM	33 FM and 37 HC	BDI R SCL-90 POMS & SS PSG 2 nights T lymphocytes and natural killer cell activity Urine cortisol	FM: < pain threshold, > num- ber of tender points; > psychic stress > Depression Index, < SQS FM < SE; > SL and < % NREM 2 S % Lymphocytes T and natural killer similar	Showed minimal alterations of immune system and absence of relation with FM symptoms and natural killer lymphocytes func- tion. * more studies are needed
Chervin et al. <sup>17</sup> 2009	ACR-1990	Explore physiologic differences between FM associated with dis- turbed sleep, daytime sleepiness, fatigue, or pain	15 FM and 15 HC	SD McGill PQ and GBS CES-D SSS PSG 3 nights Urine cortisol HRV AAT	FM > pain, fatigue and depression FM > McGill and GBS Index FM > CES-D scores PSG unspecific alterations: > n, SS aSP in SWs does not differ from HC FM > HRV	New approaches are needed, with junction analysis of HRV. These could bring consistent physiologi- cal measures that would distin- guish sleep from FM from HC
Diaz-Piedra <sup>20</sup> 2015 - Sleep Medicine	ACR-2010	Assess SQ predictors in FM, with emphasis in PSG, pain, depression and anxiety	60 FM, 39 HC	PSQI, ESS, HADS, McGill PQ, PSG, 2 nights	FM > PSQI, ESS > 10; FM > anxiety and depression indexes FM < SE, and > %NREM 1 S, > W% I-CBT would be more effective than AD in FM patients.	Multidisciplinary treatments would be more effective in improving SQ I-CBT would be more effective than AD in FM patients.

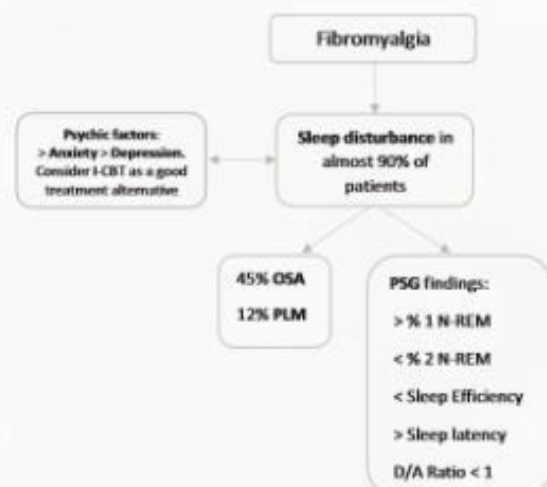
(Continues)



TABLE 1 (Continued)

Author	Dx FM	Objectives	Participants	Methodology	Results	Comments
Rosenfeld <sup>24</sup> - 2015 - <i>Journal of Clinical Neurophysiology</i>	ACR-1990	Characterize the PSG and qEEG features of FM and compared with a control sleep disorder population	133 FM and 252 without FM	ESS PSG - 1 night	FM - 45% OSA and 17% AHI > 15 FM - TST PSG measures: SE, WASO, AHI, RDI, PLM (12%), D/A < in FM, with good specificity	PSG can be used to diagnose respiratory sleep disorders in FM, also to quantify the D/A relationship, that can be a reliable marker for FM
Bugra, Çetin <sup>25</sup> - 2018 - Psychiatry Research	ACR-2010	Investigate sleep structure in FM in order to shed light on the etiology of disordered sleep in FM patients.	17 FM patients Using amitriptyline, gabapentin, pregabalin, venlafaxine	PSG 1 night PSQI, ESS, FIQ, VAS, PHQ-SADS ILI, IL6, FNT alpha Evaluate the treatment response	> IL6 levels related to > N15 > Level of IL6 related to > AI Ttm > SQS and improve psychiatric and clinical variables > IL6 levels > VAS > latency REM	Pain, psychiatric and clinical variables and IL6 levels improve after treatment. Limitations: short sample, first night effect PSG. Different drugs can produce different effects on pain and symptoms

Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; AD, antidepressants; AHI, apnea/hypopnea index; AT, actigraphy; AAT, auditory arousal threshold; alt 5 2 NREM, alpha activity stage 2 non-REM sleep; AI, Arousal Index; aEP, alpha sleep patterns; BDI, Beck Depression Inventory; CBT, core body temperature; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Dx, diagnostic; EEG, electroencephalogram; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; FM, fibromyalgia; GBS, Gracely Box Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HC, healthy control; HRV, heart rate variability; I-CBT, insomnia cognitive-behavioral therapy; McGill, McGill Pain Questionnaire; PHQ-SADS, Patient Health Questionnaire-somatic, anxiety, and depressive symptoms; PLM, periodic limb movements; POMS, 65-item Profile of Mood States; PSG, polysomnography; QT, questionnaire; RDI, Respiratory Distress Index; R-CL90, revised 90-item symptom checklist; SD, sleep diary; SL, sleep latency; SE, sleep efficiency; SQ, sleep quality; SQS, subjective quality of sleep; SSE, Stanford Sleepiness Scale; SW2, slow wave sleep; TST, total sleep time; Ttm, treatment; VAS, Visual analog scale; W% number of awakenings; WASO, wake after sleep onset; %N1-REM, percentage of stage 1 non-REM sleep; %S5, percentage shifts of sleep; > bigger, < smaller.



Abbreviations: OSA: Obstructive Sleep Apnea; PLM: Periodic Limbic Movement; I-CBT: Insomnia – Cognitive Behavior Therapy; PSG: Polysomnography; D/A: Delta/Alpha ratio.

FIGURE 1 Studies' main results - FM and sleep disturbance

of sleep stages. Alpha intrusions in NREM sleep were not statistically significant, but their studies only involved a small number of patients. Chervin also assessed other parameters, such as auditory arousal threshold and heart rate variability (HRV), and compared these parameters between patients with FM and healthy controls. He found a decreased short-term HRV and especially ratio-based HRV among FM subjects suggested diminished parasympathetic and decreased complexity of autonomic nervous system function in FM.<sup>37</sup>

Others studies attempted to associate poor sleep in FM with immune system changes (percentage of T lymphocytes and natural killer [NK] cells)<sup>38</sup> or inflammatory markers (interleukin [IL]-6, IL-1, and tumor necrosis factor- $\alpha$ ).<sup>39</sup> Landis found minimal alterations of the immune system and absence of alterations of NK lymphocytes function and FM symptoms. Çetin Bugra found higher IL-6 levels related to pain, assessed by a visual analog scale, and higher latency REM. The main findings can be seen in Figure 1.

Poor quality of sleep in patients with FM was found to be associated with high rates of depression,<sup>37,39,40</sup> anxiety<sup>39,40</sup> and poor quality of life.<sup>34,35</sup>

Given the divergences found in the methodology and results, the exact nature of the sleep disorders of the FM patients cannot be determined, and need to be better elucidated in further investigations.

### 3.3 | Menopause and sleep disturbance

Poor sleep is a common condition between FM and menopause, and it can lead to short- and long-term dysfunction. In a short time period, poor sleep can induce memory and attention deficits and decrease quality of life. In the long term, repercussions can be serious, including higher prevalence of diabetes, obesity, depression and raised mortality due to cardiovascular problems.<sup>40</sup>

During the transition to menopause, around 43%-47% of women will experience some kind of sleep disturbance, while they are also experienced by 15% of the general population.<sup>23</sup> The etiology of these disturbances is still fairly speculative,<sup>40</sup> but a 5 years follow-up study found frequent night sweats, depressive symptoms, use of central nervous system medication, personal crises and unsatisfactory perceived health as predictors for poor sleep after menopause.<sup>22</sup> The studies that objectively compared sleep patterns, via PSG or similar methods, during menopausal transition, are few and limited in number of patients and nights evaluated. The majority of studies in the literature are observational and do not control for confounding factors, such as presence of comorbidities, use of medication, and presence of previous sleep disturbances. The results are also inconsistent and discordant.<sup>24</sup> Although the literature does not allow conclusions, sleep-related complaints should be taken into consideration. In 2003, Kravitz et al<sup>22</sup> observed that 38% of women in their study presented difficulties with sleep. Their complaints were more frequent in late perimenopause and surgical post-menopause, compared with other stages of menopause (45.4% and 47.6%, respectively).<sup>21,24</sup> Therefore, regardless of the causes, sleep disturbances should be investigated, and treatment should be considered. Moreover, the effect of HT in these patients is an interesting topic to be investigated.

The studies that evaluated the effects of HT on climacteric women's sleep are listed in Table 2.

### 3.4 | Discussion

Among the seven studies that analyzed the effects of HT on sleep, five of them found that HT improves the subjective parameters of sleep. There was an improvement of clinical symptoms, such as the vasomotor symptoms, with HT in several studies.<sup>28,27,28</sup> Tansupswatdikul et al<sup>27</sup> evaluated objective and subjective parameters of sleep before and after HT transdermal estrogen in menopausal women. Once the hormone clearly improves the hot flushes, the authors excluded women with severe vasomotor symptoms in order to preserve the blindness of the study. No statistically significant difference was observed between the pattern of sleep of women in the estradiol and placebo groups.

Other authors observed an improvement in objective sleep parameters, such as enhanced sleep efficiency<sup>28</sup> or decreased number of sleep awakenings<sup>27</sup>; however, their work involved samples of reduced size.

Roughly, taken together these studies suggested that, independent of the effects in the objective sleep parameters observed by PSG or AG, HT seems to improve subjective sleep parameters, especially in patients who are experiencing more climacteric symptoms<sup>28,27</sup> (Figure 2).

### 3.5 | Fibromyalgia and menopause

Before the establishment of the diagnostic criteria of FM in 1990, some authors already suggested a role of estrogen deficiency in the development or aggravation of FM symptoms. Waxman et al<sup>40</sup>



TABLE 2 Summary of the studies that assessed the effect of HT on sleep

Author	Objectives	Intervention	Participants	Methodology	Results	Comments
Polo-Kantola, Päivi <sup>24</sup> / 1998 - American Journal of Obstetrics and Gynecology	Assess the effect of HT on sleep of post-meno- pausal women	HT with estrogen - gel and patch	63 menopausal ♀ with sleep related complaints	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPC, with crossing over, comparing HT and PB</li> <li>• VAS for 8 sleep parameters</li> <li>• BDI, BNSQ, Climacteric Symptoms Score</li> <li>• Estradiol and FSH levels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HT &gt; SQ: Tiredness &lt; night awakenings</li> <li>• Improvement related to climacteric and somatic/mood symptoms, but 15 ♀ asymptomatic showed improved sleep</li> </ul>	HT- Subjective benefit, related to the symptom's relief. The effect on asymptomatic women remains unanswered
Kalleinen, N <sup>25</sup> / 2008 - Climacteric	Evaluated the effect of HT with EPT on sleep of PM and LPM women	PM: 2 mg VE 16 days and 2 mg VE + NT 12 days or PB LPM: 2 mg VE + 0.7 mg NT or PB	17 PM and 18 LPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPC</li> <li>• PSG: 2 consecutive nights</li> <li>• BNSQ, BDI, EQSD</li> <li>• Vasomotor symptoms: 3 months, before and after</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPT improve VMS</li> <li>• PM objective sleep variables similar in both groups</li> <li>• - EPT &gt; PB</li> <li>• LPM sleepiness/insomnia scores were similar in both EPT and PB</li> <li>• &gt;arousals number and S1 arousals in EPT group X PB</li> </ul>	Women LPM and PM there was no benefit of HT in the quality of sleep, but this therapeutic modality should be considered if the patient has other symptoms, no concerns about sleep disturbance
Hachul, Helena <sup>27</sup> / 2008 - International Journal of Gynecology and Obstetrics	Assess objective and subjective SQ of menopausal women, in HT with E or E + P	CEE 0.625 + MPA 5 mg - Group 1: phase 1 CEE Phase 2 CEE + AMP - Group 2: Phase 1 PB Phase 2, PB + MPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Group 1: 14</li> <li>• Group 2: 19</li> <li>• 1 year of menopause or FSH &gt; 20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPC</li> <li>• Phase 1: T 1: Q, PSG FSH, intervention</li> <li>• Phase 2: T 2: Q - PSG -FSH, after 12 weeks begin P, in both groups</li> <li>• Phase 3: T3: Q - PSG FSH</li> <li>• Q: SQS, ESS, KI</li> <li>• E, P, LH and FSH level</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Group 1: &lt; KI, &lt; HF, &lt; apnea in T2 and &lt; apnea, sleepiness and tired legs in T3</li> <li>• Group 2: &lt; HF, bruxism in T3</li> <li>• Grupo 1 &lt; PLM score</li> <li>• AH! Improvement Group 1 after E, and in both groups, after P</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement SQS happens independently of the effects on objective quality of sleep</li> <li>• P Tam: &lt; objective awakening of sleep, &lt; memory and anxiety complains &lt; snoring and apnea complains, "Important: respiratory effects of P in short term.</li> </ul>
Silva, Betania <sup>28</sup> / 2011 - Archives of Women's Mental Health	Evaluate the impact of HT in menopausal women with insomnia	EV 1 mg + Trimegestone 0.125 mg or PB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 ♀ perior SYM + VMS</li> <li>• SE &lt; 80% 1* PSG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPC</li> <li>• First evaluation: IK, MRS, PSQI, PSG</li> <li>• G1: HT = 5</li> <li>• G2: PB = 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 Improve IK and MRS</li> <li>• PSG: SE &gt; group 1.</li> <li>• PSQI - Improvement in group 1.</li> </ul>	Besides the small sample, HT improve SQS and SE evaluated by PSG
Toffoli, Elena <sup>29</sup> / 2014 - Moturitas	Evaluate the effect of HT in melatonin secretion and level of pre- and menopausal women	PM -EV, 16 days and EV + NT 12 days; or PB PostM: EV + NT or PB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 PM - FSH &lt; 23 IU/mL</li> <li>• 18 post M-amenorrhea &gt; 1 year</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPC</li> <li>• Initial evaluation and 6 months after intervention</li> <li>• BDI; STA1; BNSQ; ESS; EQSD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No differences in melatonin levels was found between the 2 groups, HT and PB.</li> <li>• Post M women in HT showed a delay in melatonin peak of 2.4 h</li> </ul>	More research is needed to better understand the HT effects on melatonin secretion and its probable interaction with mood and quality of sleep.

(Continues)



TABLE 2 (Continued)

Author	Objectives	Intervention	Participants	Methodology	Results	Comments
Tansupawatikul. <sup>27</sup> / 2015 - Climacteric	Evaluate the effects of E on SQ of post M women without severe VMS	Transdermal estradiol patch 50 µg (Climara®)	• 40 Post M W • Insomnia Dx by ICSD-2 • Patients with severe VMS were excluded	• RPC • 2 month - patch E or PB • Insomnia - ISI, ESS • ATQ - 7 days + sleep diary	• No statistically significant differences between groups PB and E for ISI and ESS • No statistically significant differences between groups for AT parameters	Patients without severe VMS do not have benefits with HT for subjective or objective sleep parameters; however the results can't be extrapolated to other periods of menopause.
Lampio <sup>22</sup> / 2016 - Menurites	Evaluate risk factors for sleep disturbance before the onset of menopause	Did not describe	81 G, 5 years follow-up; 27 PM, 40 Post M and 14 Post M + HT	• Prospective, 5 years follow-up • Group Post M without HT, and Post M with HT • BDI Severity of VS (1-4) • QoL - 1 to 6	• Predictors for bad sleep: higher BDI, frequent night sweats, CNS medication use, personal crises, unsatisfactory perceived health • HT benefited sleep quality	Part of CNS-M was prescribed for chronic pain; important for help to identify predisposing factors for sleep disturbance in earlier midlife

Abbreviations: AHI, apnea/hypopnea index; AT, actigraphy; BNSQ, Basic Nordic Sleep Questionnaire; BDI, Beck Depression Inventory; CNS-M, central nervous system medication; CEE, conjugated equine estrogen; Dx, diagnostic; E, estrogen; EPT, estrogen progestogen therapy; ESS, Epworth Sleepiness Scale; EQSD, EuroQol Quality of Life Questionnaire; EV, estradiol valerate; FSH, follicular stimulant hormone; G1, group 1; G2, group 2; HF, hot flashes; HT, hormone therapy; ICSD-2, International Classification of Sleep Disorders 2; ISI, Insomnia Severity Index; KI, Kupperman Index; LPM, late postmenopausal; LH, luteinizing hormone; MBS, menopause rating scale; MPA, medroxyprogesterone acetate; NT, norethisterone; P, progesterone; PB, placebo; PLM, periodic limbic movements; PSG, polysomnography; PM, premenopausal; PostM, postmenopausal; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; Q, questionnaire; QoL, quality of life; RPC, randomized placebo controlled; SE, sleep efficiency; SQ, sleep quality; SQS, subjective quality of sleep; STAI, state/trait anxiety index; T, timing; Tt, treatment; SYM, 5 years of menopause; VAS, visual analog scale; VE, valerate estradiol; VMS, vasomotor symptoms; W, women

observed that menopause precedes FM diagnosis in 65% of patients and suggested that sleep deprivation and depression in menopause could be the main factors promoting FM.

Other studies attempted to associate FM symptoms with surgical menopause by hysterectomy or oophorectomy.<sup>20,64</sup> They found a positive correlation between FM and the abrupt decline in hormones in surgical menopause. Moreover, menopause resulted in a decline in quality of life and poor sleep quality.

The results and methods adopted by each study are summarized in Table 3.

### 3.6 | Discussion

Martinez-Jauand<sup>28</sup> evaluated the influence of the age at menopause onset in patients with FM and the pain/no-pain sensory threshold. Different questionnaires were used to evaluate depression, anxiety, and pain. The FM patients had high incidence of menopause onset before the age of 49, as well as elevated depression and anxiety scores. FM patients whose menopause started before the age of 49 exhibited more intense pain and lower thresholds of pain/no-pain sensitivity than those whose menopause started after the age of 49. Therefore, the authors concluded that the abrupt decline in ovarian hormones possibly contributed to the development of painful and non-painful hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain. The main findings are highlighted in Figure 3.

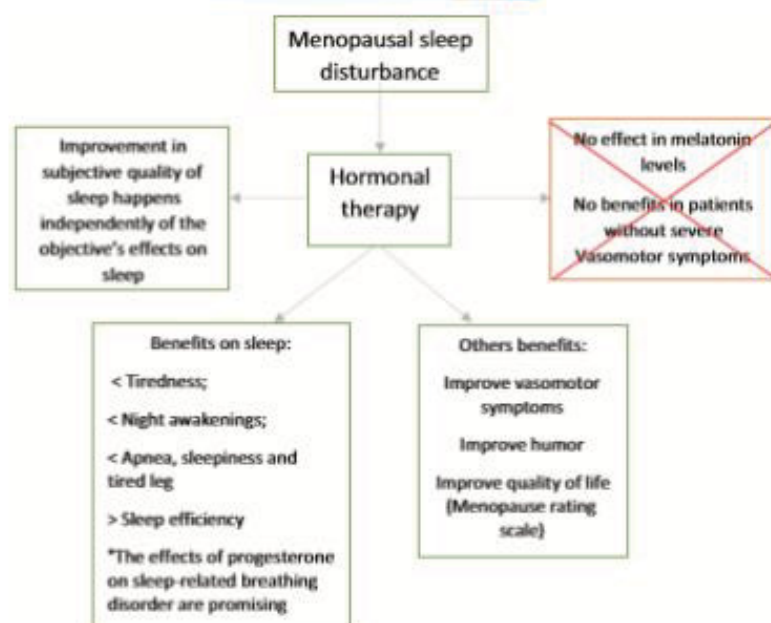
Blummel et al<sup>54</sup> studied a large sample of women (more than 8000) in Latin America and evaluated the menopausal status and presence of climacteric symptoms through a menopausal rating scale. This scale evaluates somatic, psychological, and urogenital aspects of menopause, such as vasomotor symptoms, depression, and vaginal dryness. Even though more than 90% of women declared themselves healthy, 63% showed some degree of muscle or joint ache (MJA), and this was considered severe in 15%. Women with severe-very severe MJA were older and less educated. Surgical menopause is associated with more pain intensity, and the presence of severe pain is associated with vasomotor symptoms in 60% of the patients, compared with only 8% in asymptomatic patients.<sup>66</sup>

## 4 | DISCUSSING THE INTERPLAY BETWEEN MENOPAUSE, FM, AND SLEEP

Although menopause, FM, and sleep appear to be closely associated, few studies have investigated the nature of this association. Frange et al<sup>67</sup> evaluated the effect of insomnia on pain in postmenopausal women and found that those with insomnia suffered from more intense pain and climacteric symptoms than those without insomnia. No statistically significant differences regarding pain intensity and objective sleep parameters were found between groups.

In 2008, Sadreddini et al<sup>11</sup> evaluated the effect of raloxifene in patients with FM. Even though it is not a form of HT, it is a selective estrogen receptor modulator, and this study also found significantly higher response rates than placebo in treating FM by improving pain and





**FIGURE 2** Studies' main results - hormonal therapy and sleep

fatigue, reducing tender point counts, sleep disturbance and recovery of usual activities as measured by the Stanford Health Assessment Questionnaire. This study took 16 weeks and evaluated 100 patients.

In contrast, Stenning et al<sup>39</sup> in 2011, found that hormonal replacement therapy with transdermal estradiol does not affect self-estimated pain or experimental pain responses in postmenopausal women suffering from FM, when compared to placebo. It is relevant to consider that the study took 8 weeks, and 29 women were randomly chosen.

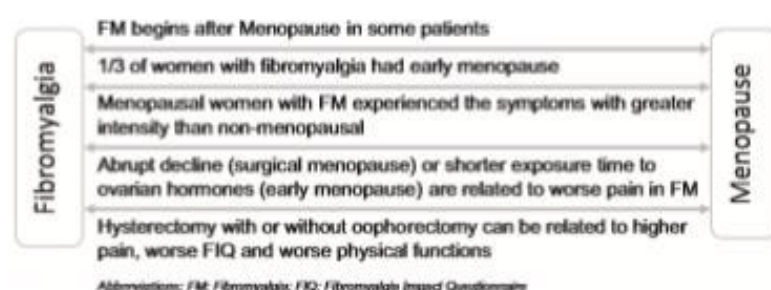
Finally, Hernandez-Leon et al<sup>39,40</sup> analyzed reserpine-induced FM models and found that in the absence of ovarian hormones (ovariectomized rats) there was an increase in muscle nociceptors and exacerbating pain and also altered sleep architecture by the increase of total wake time (38%), diminution of the NREM stage (slow wave sleep [SWS]-I 33% and SWS-II 76%), and abolition of REM. This study also found that 17-beta-estradiol had analgesic and anti-allodynic effects when administered to the animals, suggesting that it could be useful in this model of induced FM.

These findings suggested that the menopausal status of patients with FM is a factor that must be considered, particularly for those

women with surgical menopause or premature ovarian failure and those presenting moderate to severe vasomotor symptoms. In such cases, HT should be considered and individualized.<sup>41</sup>

The position statement of the North American Menopausal Society (NAMS) is that women aged younger than 60 years or who are within 10 years of menopause onset and have no contraindications to HT, the benefit-risk ratio is most favorable for treatment of bothersome vasomotor symptoms and for those at elevated risk for bone loss or fracture. The contraindications for HT include unexplained vaginal bleeding, severe active liver disease, prior estrogen-sensitive breast or endometrial cancer, coronary heart disease (CHD), stroke, dementia, personal history or inherited high risk of thromboembolic disease, porphyria cutanea tarda, or hypertriglyceridemia.<sup>41</sup> More common adverse effects include nausea, bloating, weight gain, fluid retention, mood swings (progestogen-related), breakthrough bleeding, headaches, and breast tenderness.

A literature review found that HT in the form of low-dose estrogen or progestogen could improve chronic insomnia and even improve genitourinary symptoms, sexual dysfunction and a significant improvement in the quality of life of menopausal women.<sup>41</sup>



Abbreviations: FM: Fibromyalgia; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

**FIGURE 3** Studies' main findings relating FM and menopause



TABLE 3 Summary of the studies that analyzed FM and menopause

Author	FM	Objectives	Participants	Methodology	Results	Comments
Waxman <sup>20</sup> / 1986 - Postgraduate Medicine	4 "tender points" + fatigue and sleep disturbance	Evaluate the relation: menopause (natural or surgical) with FM	300 FM g	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do not describe in detail, but evaluated the association with depression, anxiety and hysterectomy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Average age 48 years, 68 menopausal</li> <li>65 menopause before FM</li> <li>65 - g 21 bilateral oophorectomy, 30 unilateral oophorectomy, 34 natural menopause</li> </ul>	Menopause is seen as a central factor on promoted sleep disturbance, depression and consequently stress and FM
Pamuk <sup>21</sup> / 2005 - Clinical and Experimental Rheumatology	ACR-2010	Evaluate the effects of menopause and menstrual cycle in g with FM	<ul style="list-style-type: none"> <li>152 g FM</li> <li>80 g PM</li> <li>73 g post-M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FIQ: somatization symptoms Duke AD</li> <li>VAS - CWP and fatigue (0-100)</li> <li>VAS: paresthesia and sleep dist. (0-10)</li> <li>Pain duration (year) and morning stiffness (minutes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25% post-M, CWP and FM begin after menopause</li> <li>26.4% g worsening of symptoms after menopause</li> <li>severity and + pain duration in Post-M g</li> <li>48% PM g reported pain and fatigue worsening on menstrual period</li> </ul>	Physicians should take into account the effects of menopause and the menstrual cycle on the perception of pain in female subjects with FM
Wilbur <sup>22</sup> / 2006 - Health Care for Women International	ACR-1990	Evaluate whether/how the climacteric symptoms affect g FM/ CFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>216 g with FM or CFS or both</li> <li>61% FM</li> <li>8% CFS</li> <li>31% both</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptom list - Washington Women's Health Group</li> <li>Presence of symptoms last 2 weeks</li> <li>Symptoms severity: 1 to 3 (mild - severe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>g in perimenopause or post-M, greater severity of GI, MS and VM symptoms</li> <li>Symptoms are similar in health and FM/CWP g</li> <li>g with FMS/CFS experienced these symptoms with greater intensity</li> </ul>	
Pamuk <sup>23</sup> / 2009 - Clinical Rheumatology	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR -1990 FM</li> <li>ACR - 1987 RA</li> </ul>	Assess and compare the effects of natural or surgical menopause in g with FM/RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>182 g post-M</li> <li>115 g FM/67 g RA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FIQ</li> <li>Duke-AD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Early menopause 38.3% g FM/13.4% g AR</li> <li>HT 16.5% g FM/ 6% g RA</li> <li>58% g FM - symptoms developed after menopause and 26% of them developed in the first year of menopause</li> </ul>	Findings suggest that estrogen deficiency related to early or surgical menopause may be associated with the development of FM
Vincent <sup>24</sup> / 2011 - Journal of Pain Research	ACR -1990	Assess whether HT can be a worsening factor of FM	<ul style="list-style-type: none"> <li>813 g - total</li> <li>328 HT</li> <li>80 HT</li> <li>24 HT + UOP</li> <li>244 HT + BOP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FIQ</li> <li>SF36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain (FIQ) worse in HT</li> <li>SF 36: physical function/pain - worse HT</li> <li>FIQ score + HT &lt; non-HT</li> <li>FIQ work ability, pain, fatigue, stiffness, depression worse in HT</li> </ul>	Results suggest further investigations of the mechanisms that involve FM and HT

(Continued)



TABLE 3 (Continued)

Author	FM	Objectives	Participants	Methodology	Results	Comments
Martinez <sup>38</sup> / 2013 - Clinical Rheumatology	ACR-1990	Investigate the influence of age at onset of menopause and painful/ non-painful sensitivity in FM	72 FM - 32 HC separated about the onset of meno- pause: before (early) or after age 49	BDI STAI WHYMPI EHI	<ul style="list-style-type: none"> <li>FM &gt; scores depression, anxiety</li> <li>FM &gt; incidence early menopause &gt; dysmenorrhea</li> <li>FM &gt; score WHYMPI-pain and &lt; scores WHYMPI-activity</li> <li>FM and early meno-pause &lt; painful and non-painful sensory threshold</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abrupt decline or shorter exposure time to ovarian hormones can contribute to pain hypersensitivity in FM/ CWP</li> </ul>

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; BOP, bilateral oophorectomy; CWP, chronic widespread pain; CFI, chronic fatigue syndrome; Duke AD, Duke Anxiety-Depression Scale; Diagnostic; EHI, Edinburgh Handedness Inventory; FM, fibromyalgia; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; GI, gastrointestinal; HC, healthy control; HT, hysterectomy; M5, musculoskeletal; PM, premenopausal; Post-M, postmenopausal; RA, rheumatoid arthritis; SF36, Short Form-36 Health Survey; STAI, State Trait Anxiety Inventory; UOP, unilateral oophorectomy; VAS, visual analog scale; VM, vasomotor; WHYMPI, West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory.

## 5 | CONCLUSION

In light of the present review it is clear that further studies are needed to elucidate the nature of the association between menopause, sleep and persistent pain syndromes, such as FM. It seems plausible that the symptoms caused by the menopausal hormone deficits, as well as the psychic stress and mood swings could contribute to disrupt sleep and may be responsible for the development or worsening of FM-related symptoms. If this is real, then medical specialists who deal with persistent pain should be aware that hormonal deficits can influence the physical and/or psychological health of their patients, and therefore should investigate their menopausal status. Moreover, a multidisciplinary therapeutic model that involves rheumatologists, gynecologists, psychotherapists, and other nonpharmacological approaches should be considered for some of these patients.

## CONFLICT OF INTEREST

All the authors declare they do not have any conflicts of interest.

## ETHICAL APPROVAL

This manuscript complies with the ethical rules applicable for this journal. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## ORCID

Rejane Camila Alvarenga Dias <https://orcid.org/0000-0002-2223-302X>

Jaime Kulak Junior <https://orcid.org/0000-0002-8588-8074>

Eloise Haydeê Ferreira da Costa <https://orcid.org/0000-0002-3085-0079>

Renato Mitsunori Nishihara <https://orcid.org/0000-0002-1234-8093>

## REFERENCES

- Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüg E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 1995;67(2):568-575.
- Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(5):115-127.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med*. 2009;122:S3-S13.
- Menzies V, Lyon DE, Archer KJ, et al. Epigenetic alterations and an increased frequency of micronuclei in women with fibromyalgia. *Nurs Res Pract*. 2013;2013:64.
- Assumpção A, Cavalcante AB, Capela CE, Sauer JF, Chalot SDP, CAB, Marques, AP. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10(1):64.





6. Rezende MC, Paiva ES, Helfenstein M, et al. EpiFibro - um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia - análise inicial de 500 mulheres. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(5):382-387.
7. Wu Y-L, Chang L-Y, Lee H-C, Fang S-C, Tsai P-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res*. 2017;96:89-97.
8. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med*. 1976;38(1):35-44.
9. Woods NF, Mitchell ES, Smith-DiJulio K. Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2009;16(4):708-718.
10. Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric*. 2013;16:214-219.
11. Sadreddini S, Molaeefard M, Noshad H, Ardalan M, Asadi A. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women. *Eur J Intern Med*. 2007;19(5):350-355.
12. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFS): Multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other pain patients, and normal subjects. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;7(1):63-69.
13. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-610.
14. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1024-1039.
15. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):222-230.
16. Rosenfeld VW, Rutledge DN, Stern JM. Polysomnography with quantitative EEG in patients with and without fibromyalgia. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):164-170.
17. Chervin RD, Teodorescu M, Kushnava R, et al. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2009;36(9):2009-2016.
18. Landis CA, Lentz MJ, Tsuji J, Buchwald D, Shaver J. Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain Behav Immun*. 2004;18(4):304-313.
19. Çetin B, Güleç H, Toktaş HE, Ulutağ Ö, Yılmaz SG, İsbir T. Objective measures of sleep in fibromyalgia syndrome: relationship to clinical, psychiatric and immunological variables. *Psychiatry Res*. 2018;263:125-129.
20. Diaz-Piedra C, Catena A, Sánchez AI, Miró E, Pilar Martínez M, Bucla-Casal G. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: The role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. *Sleep Med*. 2015;16(8):917-925.
21. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: A community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10(1):19-28.
22. Lampio L, Saarenta T, Engblom J, Polo O, Polo-Kantola P. Predictors of sleep disturbance in menopausal transition. *Maturitas*. 2016;94:137-142.
23. Baker FC, De Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73-95.
24. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause. *Menopause*. 2014;21(12):1301-1318.
25. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):1002-1009.
26. Kalleinen N, Polo O, Himanen SL, Joutsen A, Polo-Kantola P. The effect of estrogen plus progestin treatment on sleep: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in premenopausal and late postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(3):233-242.
27. Hachul H, Bittencourt L, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;103(3):207-212.
28. Silva BH, Martinez D, Wender M. A randomized, controlled pilot trial of hormone therapy for menopausal insomnia. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(6):505-508.
29. Tansupswatdikul P, Chaikittisilpa S, Jaimchiriyatam N, Panyakhamlerd K, Jaisamran U, Teachakraichana N. Effects of estrogen therapy on postmenopausal sleep quality regardless of vasomotor symptoms: a randomized trial. *Climacteric*. 2015;18(2):198-204.
30. Waxman J, McSherry ZS, FibWaxman J, McSherry Zatskis S. Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med*. 1986;80(4):165-171.
31. Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):778-82.
32. Pamuk ON, Dönmez S, Cakir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):561-4.
33. Wilbur J, Shaver J, Kogan J, Buntin M, Wang E. Menopausal transition symptoms in midlife women living with fibromyalgia and chronic fatigue. *Health Care Women Int*. 2006;27(7):600-14.
34. Vincent A, Whipple MO, Luedtke CA, et al. Pain and other symptom severity in women with fibromyalgia and a previous hysterectomy. *J Pain Res*. 2011;4:325-329.
35. Martinez-Jauand M, Sitges C, Femenia J, et al. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2013;32:975-981.
36. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas*. 2013;75(1):94-100.
37. Frange C, Naufel MF, Andersen ML, et al. Impact of insomnia on pain in postmenopausal women. *Climacteric*. 2017;20(3):262-267.
38. Stening KD, Eriksson O, Henriksson KG, et al. Hormonal replacement therapy does not affect self-estimated pain or experimental pain responses in post-menopausal women suffering from fibromyalgia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology*. 2011;50(3):544-551.
39. Hernandez-Leon A, De la Luz-Cuellar YE, Granados-Soto V, González-Trujano ME, Fernández-Guasti A. Sex differences and estradiol involvement in hyperalgesia and allodynia in an experimental model of fibromyalgia. *Horm Behav*. 2018;97:39-46.
40. Hernandez-Leon A, Fernández-Guasti A, Martínez A, Pellicer F, González-Trujano ME, México DF. Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats. *Behav Brain Res*. 2019. 364:383-392. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.005>
41. Pinkerton J, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753.

How to cite this article: Dias RCA, Kulak Junior J, Ferreira da Costa EH, Nishihara RM. Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: Is there a relationship? A literature review. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1961-1971. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13713>